

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. A. Storch

**Korrelation des hirnsonografischen Befundes der
Hyperechogenität der Substantia nigra mit Blutbild- und
Laborparametern beim idiopathischen Parkinson-
Syndrom**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock



vorgelegt von

Rike Witt

geboren am 11. Februar 1987 in Stralsund

aus Berlin

Rostock, 2018

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002658

Dekan:

Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter:

Prof. Dr. med. Uwe Walter, Universitätsklinik für Neurologie, Rostock

Prof. Dr. med. Markus Tiedge, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie,
Universität Rostock

PD Dr. med. Julian Grosskreutz, Universitätsklinik für Neurologie, Jena

Jahr der Einreichung: 2018

Jahr der Verteidigung: 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	<i>Morbus Parkinson</i>	10
1.1.1	Geschichte.....	10
1.1.2	Epidemiologie	11
1.1.3	Definition und diagnostische Kriterien	12
1.1.4	Einteilung.....	15
1.1.5	Klinische Symptome	16
1.1.6	Verlauf	21
1.2	<i>Pathogenetische Mechanismen des nigralen Zelltodes</i>	21
1.2.1	Akkumulation und Toxizität von Speichermetallen	22
1.2.2	Neuroinflammatorische Mechanismen	33
1.2.3	Korrelation von Stoffwechselfparametern mit dem IPS	53
1.3	<i>Hirnparenchymsonografie</i>	57
1.3.1	Aspekte der Hirnparenchymsonografie als bildgebendes Verfahren	57
1.3.2	Physikalisch-technische Grundlagen	58
1.3.3	Technische Optimierungen der Sonografiesysteme für die TCS	59
1.3.4	Hirnparenchymsonografische Befunde bei Bewegungsstörungen.....	60
1.4	<i>Problemstellung und Arbeitshypothesen dieser Arbeit.....</i>	64
1.4.1	Bedeutung der SN-HE	64
1.4.2	Problemstellung dieser Arbeit	65
2	Patienten und Methoden.....	67
2.1	<i>Charakteristika des Patientenkollektivs</i>	67
2.2	<i>Erfassung klinischer und laborchemischer Parameter</i>	68
2.2.1	Erfassung klinischer Parameter	68
2.2.2	Erfassung hämatologischer und laborchemischer Parameter	70
2.3	<i>Transkranielle Hirnparenchymsonografie</i>	75
2.3.1	Ultraschallsystem.....	75
2.3.2	Praktische Durchführung.....	76
2.3.3	Evaluation der Mittelhirnstrukturen in der TCS	77
2.4	<i>Studiendesign und statistische Analyse.....</i>	79
3	Ergebnisse.....	81
3.1	<i>Allgemeine Charakteristika und klinische Parameter des analysierten Patientenkollektivs.....</i>	81
3.2	<i>Ergebnisse der Analyse von Speichermetallen im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE</i>	83

3.2.1 Eisen und eisen-assoziierte Parameter.....	83
3.2.2 Kupfer und kupfer-assoziierte Parameter.....	85
3.3 <i>Ergebnisse der Analyse inflammatorischer Biomarker im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE</i>	87
3.4 <i>Ergebnisse der Analyse zur Einnahme von nicht-steriodalen Antirheumatika</i>	90
3.5 <i>Ergebnisse der Analyse von Blutbildparametern im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE</i>	91
3.6 <i>Ergebnisse der Analyse von anämie-assoziierten Stoffwechselfparametern im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE</i>	93
3.7 <i>Ergebnisse der Analyse des Parameters Anämie im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE</i>	94
3.7.1 Einordnung des Parameters Anämie beim IPS	94
3.8 <i>Ergebnisse der Analyse von Stoffwechselfparametern im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE</i>	97
3.8.1 Ergebnisse der Analyse von Parametern der Glykämie Lage und Korrelation zur SN-HE.....	97
3.8.2 Ergebnisse der Analyse des BMI und Korrelation zur SN-HE	99
3.8.3 Ergebnisse der Analyse von Harnsäure und Harnstoff im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE.....	100
3.9 <i>Ergebnisse der Analyse klinischer Parameter</i>	101
3.9.1 Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer	102
3.9.2 Motorische Testung mittels UPDRS-III.....	103
3.9.3 Kognitive Testung mittels MMST.....	104
3.9.4 Geschlecht.....	104
4 Diskussion	105
4.1 <i>Repräsentativität des untersuchten Patientenkollektivs</i>	105
4.2 <i>Limitationen des Studiendesign und der Art der Datenerhebung</i>	106
4.3 <i>Blutbild- und Laborparameter und deren Korrelation zum hirnsongrafischen Befund der SN-HE</i>	108
4.3.1 Eisen und Eisenstoffwechsel	108
4.3.2 Kupfer und kupfer-assoziierte Parameter.....	113
4.3.3 Neuroinflammation.....	115
4.3.6 Diabetes mellitus	118
4.3.8 Harnsäure und Harnstoff.....	121
4.4 <i>Klinische Parameter und deren Korrelation zum hirnsongrafischen Befund der SN-HE</i>	122

4.4.1	Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer	122
4.4.2	Testergebnisse der motorischen und kognitiven Erkrankungsschwere	124
4.4.3	Geschlecht.....	124
5	Zusammenfassung und Ausblick	126
6	Literaturverzeichnis	130
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	130
7.1	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	155
7.2	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	158
8	Anhang	159

Thesen

Danksagung

Selbstständigkeitserklärung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
B-Bild	<i>Brightness-Mode-Bild</i>
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BZ	Blutzucker
CD	<i>cluster of differentiation</i> (Oberflächen-Antigen von Leukozyten)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COX	Zyklooxygenase
CP	Caeruloplasmin
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Divalenter Metalltransporter 1
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FA	Familienanamnese
GPI	Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol
Hb	Hämoglobin
HbA1C	Glykohämoglobin
HFE-Gen	<i>High Iron Fe-Gen</i>
H-Ferritin	<i>heavy</i> , Schwereketten-Untereinheit des Ferritins
ICAM	<i>intercellular adhesion molecule</i> , interzelluläres Adhäsionsmolekül
IFN	Interferon

Ig	Immunglobulin, z. B. IgA, IgD, IgE, IgG und IgM
IGT	<i>impaired glucose tolerance</i> , eingeschränkte Glukosetoleranz
IL	Interleukin, z. B. IL-1 α , IL-1 β und IL-6
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IREG	<i>iron-regulated transporter</i> , eisen-reguliertes Transportprotein/Ferroportin
IRP	<i>iron regulatory protein</i> , eisen-regulierendes Protein, z. B. IRP-1 und IRP-2
Kap.	Kapitel
L-Ferritin	<i>light</i> , Leichtketten-Untereinheit des Ferritins
LOX	Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharid
MAO	Monoaminoxidase
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MDS	<i>Movement Disorders Society</i> , Gesellschaft für Bewegungsstörungen
MHC	<i>major histocompatibility complex</i> , Histokompatibilitätsantigen
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mod.	modifiziert
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin, ein Neurotoxin
MRT	Magnetresonanztomografie
männl.	männlich
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, ein Koenzym
NK-Zellen	natürliche Killerzellen

NO	Stickoxid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
REM-Schlaf	<i>rapid eye movement</i> -Schlaf, (= paradoxer Schlaf)
RR	relatives Risiko
SN	Substantia nigra
SN-HE	Substantia nigra-Hyperechogenität
SNpc	Pars compacta der Substantia nigra
sog.	so genannte
Tab.	Tabelle
TCS	transkranielle Sonografie
TNF	Tumornekrosefaktor, z. B. TNF alpha
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VCAM	<i>vascular cell adhesion molecule</i> , endotheliales Adhäsionsmolekül
vgl.	vergleiche
weibl.	weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die vorwiegend im höheren Lebensalter auftritt und den Bewegungsstörungen zugerechnet wird. Das erstmals von James Parkinson als „Schüttellähmung“ beschriebene Leiden wird klinisch gekennzeichnet durch eine Verlangsamung der Willkürmotorik (Bradykinese), Ruhetremor, Rigor unterschiedlicher Ausprägung und posturale Instabilität; weitere Symptome können hinzutreten (Goetz 1986, Parkinson 2002). Anatomisch ist das IPS gekennzeichnet durch den fortschreitenden Verlust von Neuronen verschiedener Lokalisation, aber vor allem Nervenzellen in der *Substantia nigra* (SN), einem Kerngebiet des Mittelhirnes, sind betroffen. Dies resultiert in einem Defizit der dopaminergen Transmission. Mit der Etablierung der transkraniellen Hirnparenchymsonografie (TCS) zur Diagnostik von Bewegungsstörungen konnte ein wichtiger Vulnerabilitätsmarker für die Dysfunktion des nigrostriatalen Systems erfasst werden: eine Hyperechogenität der SN (Becker et al. 1995). Ätiopathogenetisch wird das idiopathische Parkinson-Syndrom von den atypischen Parkinson-Syndromen und symptomatischen Formen der Erkrankung (beispielsweise posttraumatisches oder postenzephalitisches Parkinson-Syndrom) abgegrenzt. Die pathogenetischen Mechanismen, die bei der idiopathischen Form zum nigralen Zelltod führen, sind noch nicht in Gänze verstanden. Im Allgemeinen wird ein Einfluss verschiedener endogener und exogener Faktoren angenommen. Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen sind vor allem die intrazelluläre Akkumulation von Eisen in der SN, einhergehend mit erhöhtem oxidativen Stress der Zellen, und neuroinflammatorische Prozesse als Ursache für den fortschreitenden nigralen Zelltod (Berg et al. 2001a, Tansey et al. 2007). Beide konnten mit der hirnsongrafisch nachweisbaren Hyperechogenität in Verbindung gebracht werden (Berg et al. 2010b, Berg et al. 1999b). Ein Zusammenhang des IPS mit Parametern einer gestörten Glukosetoleranz (Becker et al. 2008) und Blutbildauffälligkeiten (Saunders et al. 2012, Savica et al. 2009) wurde ebenfalls postuliert. Zur Behandlung der Erkrankung stehen momentan neben verschiedenen medikamentösen und physiotherapeutischen Verfahren auch interventionelle Verfahren wie die tiefe Hirnstimulation zur Verfügung. Einem Großteil der zugelassenen medikamentösen Therapieverfahren ist jedoch gemein, dass sie vorwiegend symptomatisch in die Regelkreise der gestörten Neurotransmission eingreifen. Im Hinblick auf zukünftige, dem nigralen Zelltod entgegenwirkende Therapieansätze ist ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Störungen essenziell. Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang der bereits bekannten, wegweisenden hirnsongrafischen Befunde beim IPS mit klinischen und

laborchemischen Werten zu untersuchen. Insbesondere die Korrelationen mit Parametern des Eisen- und Glucose-Stoffwechsels, aber auch humoralen und zellulären Indikatoren für entzündliche Prozesse sollen im Folgenden mit dem Vorsatz untersucht werden, aus den Ergebnissen möglicherweise weitere Schlüsse über die Pathogenese der Erkrankung zu ziehen.

1.1 Morbus Parkinson

1.1.1 Geschichte

Im Jahre 1817 beschrieb James Parkinson in seinem Werk *An Essay On The Shaking Palsy* (Parkinson 2002) erstmals die typischen Merkmale der nach ihm benannten Erkrankung an Betroffenen, die er auf der Straße beobachtete oder als Patienten untersuchte. Seine Beschreibung beinhaltet bereits einige typische Symptome der Erkrankung wie den propulsiven Gang, den Tremor und die Haltungsstörungen der Patienten. Parkinson selbst, dem nicht die Möglichkeit pathologisch-anatomischer Untersuchungen gegeben war, nahm als Ursache der Erkrankung eine Läsion der Medulla oblongata und des oberen Halsmarkes an. Erst Jean-Marie Charcot fasste 1887 die typische Tetrade der „Parkinson’schen Erkrankung“ zusammen, bestehend aus Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturaler Instabilität (Goetz 1986). Er machte sich außerdem verdient, indem er mit dem Einsatz von Ergot-Derivaten erste wirkungsvolle therapeutische Ansätze zur Behandlung der Erkrankung lieferte. Die Ursache der Erkrankung blieb weiterhin verborgen. Konstantin Nikolaevich Tretiakoff konnte 1919 das erste histopathologische Korrelat der Erkrankung nachweisen: den Verlust pigmentierter Neurone in der SN (Lees et al. 2008). Der Neuropathologe beschrieb überdies auch als Erster typische Einschlusskörperchen der verbliebenen Neurone des Kerngebietes. Er nannte sie Lewy-Körperchen, in Anlehnung an ähnliche, durch Friedrich Lewy beschriebene Einschlüsse im dorsalen Vagus Kern (Lees et al. 2008, Lewy 1912). Wie der Verlust der Neurone jedoch zur Symptomatik führte blieb vorerst unklar. Erst Rosegay konnte 1944 das Vorhandensein neuronaler Bahnsysteme belegen, die von der SN zum Corpus striatum führen (Rosegay 1944). Im Zuge dieser Entdeckung folgten weitere Fortschritte, unter anderem die Erfassung der Bedeutung des Dopamins als Neurotransmitter: Carlsson konnte einen hohen Gehalt dieses Transmitters im Corpus striatum, einer wichtigen Komponente des motorischen Systems und Projektionsort nigraler Fasern, nachweisen (Carlsson 1959). Die Arbeitsgruppe um den Wissenschaftler

postulierte, dass ein experimentell induziertes Defizit an Dopamin, in einer parkinson-ähnlichen Hypokinese resultierte. Diese Symptomatik konnte in Versuchen durch die Gabe von Levodopa aufgehoben werden. Die Forscher leisteten damit einen bedeutenden Beitrag zum Verständnis der molekularbiochemischen Pathogenese der Erkrankung. Auch Ehringer und Hornykiewicz setzten um 1960 den Mangel an Dopamin in den Projektionsgebieten der SN mit der hypokinetisch-hypertonen Symptomatik des IPS in Beziehung (Ehringer und Hornykiewicz 1960). Im Jahre 1964 belegten Andén et al. (Andén et al. 1964) schließlich die motorische Kersymptomatik des IPS als Effekt einer nahezu selektiven Degeneration dopaminerger Neurone in der SN, was die ursprünglich bereits durch Tretiakoff geäußerten Vermutungen bestätigte. Aufgrund der verschiedenen Beobachtungen konnte durch die Gabe von Levodopa eine wirkungsvolle medikamentöse Therapie des IPS etabliert werden, die die Effekte des Dopamindefizits im ZNS minderte. Seither fand eine stetige Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten statt und weitere mit der Erkrankung zusammenhängende Pathologien, vor allem auf molekularer Ebene, wurden entdeckt, dennoch kann bis heute die eigentliche Ursache der neuronalen Degeneration nicht abschließend geklärt werden.

1.1.2 Epidemiologie

Das IPS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und mit etwa 75% aller Fälle die häufigste ätiologische Unterform des Parkinson-Syndroms (Diener et al. 2008). Die Prävalenz der Krankheit (Zahl aller Erkrankungsfälle in einer Bevölkerung) beläuft sich weltweit in etwa auf 10- 405 je 100.000 Einwohner (Zhang und Roman 1993). Das IPS manifestiert sich gehäuft in der 5. und 6. Lebensdekade (Reichmann 2010). Manifestationen vor dem 50. Lebensjahr sind seltener und gehäuft assoziiert mit genetischen Ursachen des Parkinson-Syndroms sowie einer langsameren Krankheitsprogression (Wickremaratchi et al. 2009). Mit dem Erreichen eines höheren Lebensalters steigt das Risiko stetig an, ein IPS zu entwickeln. Beispielsweise wird bei den 60- bis 64-Jährigen die Prävalenz mit etwa 240 je 100.000 Einwohner angegeben (Gerlach et al. 2007b, Mutch et al. 1986, Pringsheim et al. 2014). Insgesamt findet sich zwar ein Trend zur erhöhten Prävalenz des IPS bei Männern in den meisten Altersgruppen, eine signifikante Häufung der Erkrankung bei männlichen Individuen ist jedoch nur in der Altersgruppe zwischen 50-59 Jahren zu beobachten (Pringsheim et al. 2014). Die Inzidenz (Rate der Neuerkrankungen) der Erkrankung wird mit etwa 9,7-13,9/100.000 Einwohner/Jahr angegeben. Diese Schätzungen der Inzidenz sind deutlich variabel. Im Besonderen sind sie abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, dem

Vorhandensein und der Eindeutigkeit typischer Symptome sowie der Zusammensetzung der untersuchten Kohorte und der Anwendung der gängigen Diagnosekriterien (Korell und Tanner 2005).

1.1.3 Definition und diagnostische Kriterien

Die Diagnosestellung eines IPS erfolgt nach den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie* (Diener et al. 2008) in Anlehnung an die bereits 1992 durch Hughes et al. publizierten Diagnosekriterien (Hughes et al. 1992b) der *United Kingdom Parkinson's Disease Society* (Tab. 1). Die Feststellung der Erkrankung basiert auch heute noch vornehmlich auf klinischen Gesichtspunkten. Das IPS ist die häufigste Unterform eines Parkinson-Syndroms; in der Diagnosefindung ist demnach zunächst der Nachweis eines solchen erforderlich.

Tabelle 1: Diagnosekriterien für ein Parkinson-Syndrom (mod. nach Diener et al. 2008 und Hughes et al. 1992a, b)

Obligate Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Bradykinese
Fakultative Symptome (mindestens 1 vorhanden)	<ul style="list-style-type: none"> • muskulärer Rigor • Ruhetremor mit Frequenzen um 4-6 Hz • posturale Instabilität * (* nicht bedingt durch eine Dysfunktion des visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Systems)

Im Verlauf ist vor allem der Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen (Tab. 2 bis 4) notwendig. Insbesondere symptomatische, familiäre oder atypische Ursachen für ein Parkinson-Syndrom sollten eliminiert werden.

Tabelle 2: Hinweise auf das Vorliegen eines symptomatischen Parkinson-Syndroms (mod. nach Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992a, b)

- Medikamentöse Therapie mit antidopaminerg wirkenden Medikamenten (z. B. Neuroleptika, Dopaminrezeptor-Blocker, Valproinsäure, Lithium, Sibelium)
- bildgebender Nachweis zerebraler Raumforderungen oder eines Hydrocephalus communicans
- Anamnese wiederholter ischämischer Insulte mit schrittweisem Voranschreiten der Symptomatik
- Anamnese wiederholter Schädel-Hirn-Traumata
- Anamnese diagnostisch gesicherter Enzephalitis
- Intoxikationen oder Exposition gegenüber neurotoxischen Substanzen (z. B. MPTP)
- Remissionen über längere Zeiträume

Tabelle 3: Hinweise auf das Vorliegen einer atypischen Parkinson-Syndroms (mod. nach Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992a, b)

- Resistenz auf hochdosierte Levodopa-Therapie (1000 mg/d) ohne Vorliegen einer Malabsorption
- Frühzeitig auftretende, schwere autonome Störungen (Synkopen, orthostatische Hypotonie, urogenitale Störungen, Anhidrose)
- Zerebelläre Zeichen
- Positive Pyramidenbahnzeichen
- Antecollis
- Dysphagie
- Dysarthrie

- Supranukleäre Blickparese
- Früh auftretende Stürze und posturale Instabilität
- Apraxie
- Früh auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen
- Früh auftretende, fluktuierende visuelle Halluzinationen
- Somnolenzphasen (spontan/nach Neuroleptikagaben)
- Okulogyre Krisen

Tabelle 4: Hinweise auf das Vorliegen eines familiären Parkinson-Syndroms (mod. nach Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992a, b)

- positive Familienanamnese für ein Parkinson-Syndrom bei mehr als einem Verwandten
- positive Gen-Testung bei Verwandten ersten Grades

Um die Verdachtsdiagnose eines IPS zu untermauern, ist die Prüfung supportiver Kriterien für die Diagnose im Verlauf der Erkrankung zweckmäßig (Tab. 5).

Tabelle 5: Supportive Kriterien für ein IPS (≥ 3 Kriterien für eine klinisch sichere Diagnosestellung; mod. nach Diener et al. 2008)

- unilateraler Beginn und fortbestehende Seitenasymmetrie mit Dominanz der zu Beginn der Symptomatik betroffenen Seite
- Ruhetremor (ohne zwingendes Ansprechen auf Medikation)
- eindeutig positives Ansprechen auf Levodopa ($> 30\%$ Verbesserung im UPDRS III-Wert)

- klinischer Erkrankungsverlauf ≥ 10 Jahre*
- schwere Levodopa-induzierte Chorea *
- Ansprechen auf Levodopa-Medikation für ≥ 5 Jahre *
- klinischer Krankheitsprogress ohne wesentliche systemüberschreitende Komplikationen von ≥ 10 Jahren

(* nach Hughes et al. 1992a, b)

1.1.4 Einteilung

Je nach Ausprägung und Überwiegen der Kardinalsymptome werden verschiedene klinische Typen der Erkrankung unterschieden: ein Rigor-Akinese-Typ (AR), ein Tremordominanz-Typ (TD) und ein Äquivalenz-Typ (ÄT). Eher eine historische Bedeutung hat der sogenannte marantische Typ der Erkrankung, der sich durch eine krankheitsbedingte, deutliche Muskelatrophie auszeichnet (Gerlach et al. 2007a). Auch nach dem Manifestationsalter kann eine Einteilung erfolgen. Definitionsgemäß wird bei einem Krankheitsauftreten vor dem 21. Lebensjahr von einem juvenilen Parkinsonismus und bei einem Auftreten zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr von einer young-onset Parkinson-Syndrom gesprochen (Quinn et al. 1987). Des Weiteren kann auch eine Einteilung nach dem klinischen Schweregrad der Erkrankung erfolgen. Hierzu dient die Stadieneinteilung (Tab. 6) nach Hoehn und Yahr (Gerlach et al. 2007a, Hoehn und Yahr 1967).

Tabelle 6: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (mod. nach Gerlach et al. 2007a und Hoehn und Yahr 1967)

Stadium	Klinische Symptomatik
I	Einseitiger Befall
II	Beidseitiger Befall
III	Zusätzliche posturale Instabilität
IV	Patient benötigt Hilfe bei Verrichtungen des täglichen Lebens
V	Pflegebedürftig, häufig Rollstuhlpflichtigkeit

1.1.5 Klinische Symptome

1.1.5.1 Motorische Symptome

Die typische Manifestation des Parkinson-Syndroms besteht aus den vier Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität, welche in wechselnder Ausprägung vorkommen. Diese werden auch als so genannte Parkinson-Tetrade bezeichnet. Das Vorhandensein zweier dieser Leitsymptome ist mit einer Sensitivität von etwa 99%, in Bezug auf die Sicherheit der Diagnosestellung assoziiert (Hughes et al. 1992a). Die dabei geringe Spezifität ist deutlich höher, wenn andere charakteristische Merkmale, wie beispielsweise eine Seitenasymmetrie der Symptome oder eine tremor-dominante Ausprägungsform der Erkrankung, hinzutreten.

1.1.5.1.1 Bradykinese

Bradykinese beschreibt eine generalisierte Langsamkeit der Willkürbewegungen, die bei nahezu allen Patienten vorhanden ist und als Hauptmerkmal vieler Diagnosekriterien fungiert (Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992b). Insbesondere die Initiation einer Bewegung, das gleichzeitige Ausführen verschiedener Bewegungen oder die Durchführung einer Folge von Bewegungen (Bewegungssequenzen) bereiten den betroffenen Patienten extreme Schwierigkeiten (Gerlach et al. 2007b). Auch ein Sistieren

der Bewegungen in Annäherung auf ein Ziel oder Hindernis wird häufig beobachtet und klinisch als „freezing“ bezeichnet. Die Bradykinese manifestiert sich häufig an den Extremitäten, was klinisch in Form von verminderter Geschicklichkeit imponiert. Typisch ist bei der Erkrankung auch ein kleines, unleserliches Schriftbild (Mikrografie) der Patienten. Zu Beginn der Erkrankung fällt die Bradykinese häufig durch eine Reduktion der Spontanbewegungen auf. Hier sind insbesondere eine Reduktion der Gestik, Mimik (Hypomimie) und der Sprachintonation (Hypophonie) als auffällige Initialsymptome zu nennen. Als Folge der Bradykinese kommt es im Verlauf oft zu Veränderungen des Gangbildes mit einem vermehrten Anhaften der Füße am Boden und einer Reduktion der Mitbewegung der Arme beim Laufen (reduzierter *arm swing*), welche auch durch den Rigor der Extremitäten mitbedingt wird (Gerlach et al. ebenda). Dies resultiert in einer erhöhten Sturzneigung der Patienten, was die Verletzungsgefahr im Krankheitsverlauf erhöht.

1.1.5.1.2 Rigor

Als Rigor wird ein unbeeinflussbar erhöhter Widerstand bei passiver Bewegung eines Gelenkes bezeichnet, welcher unabhängig von der Geschwindigkeit der Bewegung ist (Deuschl et al. 1998). Insbesondere das Auftreten eines sogenannten „Zahnradphänomens“, welches rhythmische, kurzzeitige Widerstandserhöhungen bei der passiven Bewegung eines Gelenkes beschreibt, ist typisch für das Parkinson-Syndrom. Ein Rigor liegt bei etwa 70% aller Parkinson-Patienten als Initialsymptom vor (Hoehn und Yahr 1967). Er ist zu Beginn meist unilateral vorhanden und greift im Verlauf der Erkrankung langsam auf die kontralaterale Körperseite über. Oft bleibt es im Rahmen der Erkrankung bei einer asymmetrischen Manifestation dieses Symptoms mit Betonung des Rigors auf der Seite der Initialmanifestation (Scott et al. 1970). Gehäuft führt der Rigor zu Haltungstörungen, etwa einer vermehrten Anteflexion des Rumpfes (Camptocormie), aber auch zu Muskelkrämpfen und Schwierigkeiten der Positionsänderung des Patienten im Liegen oder Sitzen. Von den oben genannten Kardinalsymptomen spricht der Rigor häufig am besten auf eine dopaminerge Medikamententherapie an (Yahr et al. 1969).

1.1.5.1.3 Tremor

Der Tremor ist das häufigste Initialsymptom der Erkrankung und kommt bei etwa 70% der Patienten vor (Hoehn und Yahr 1967). Er ist charakterisiert durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen eines Körperteiles, vermittelt durch die wechselnde

Aktivierung antagonistisch innervierter Muskulatur (Deuschl et al. 1998). Insbesondere der so genannte Ruhetremor, welcher definitionsgemäß in nicht aktiv bewegten Körperteilen unter Ausschluss der Schwerkraft auftritt, ist für das Parkinson-Syndrom typisch. Die Frequenz dieses Tremors liegt meist bei 4-6 Hz, kann jedoch auch höher oder niedriger ausfallen. Seine Amplitude kann bei Stress oder Willkürbewegungen anderer Körperregionen ansteigen. Charakteristisch für das Parkinson-Syndrom ist auch das Auftreten eines sogenannten „Pillendreher-Phänomens“, wenn der Tremor sich im Bereich der kleinen Handmuskulatur manifestiert. Auch posturale Tremorformen werden bei dem Parkinson-Syndrom beobachtet. Diese treten insbesondere beim akinetisch-rigiden Subtyp der Erkrankung auf (Deuschl et al. ebenda). Wie auch der Rigor, manifestiert sich der Tremor initial oft unilateral und zeigt im Verlauf der Erkrankung eine persistierende Seitenasymmetrie (Hughes et al. 1993). Beide Symptome werden außerdem durch emotionalen Stress, simultane Willkürbewegungen anderer Körperteile und die Durchführung geistig herausfordernder Aufgaben verstärkt.

1.1.5.1.4 Posturale Instabilität

Der Begriff der posturalen Instabilität bezeichnet ein vor allem in späteren Stadien der Erkrankung auftretendes Unvermögen, eine aufrechte Körperhaltung zu bewahren (Gerlach et al. 2007b). Die posturale Instabilität bedingt, neben der Bradykinese, auch das typische kleinschrittige Gangbild der Erkrankung. Dies wird verursacht durch eine persistierende Verlagerung des Körperschwerpunktes und den daraus resultierenden Versuch des Patienten, den Gleichgewichtsverlust auszugleichen und einen drohenden Sturz abzuwenden.

1.1.5.2 Nicht-motorische Symptome

Im Rahmen des Parkinson-Syndroms weisen die meisten Patienten außer den klassischen motorischen Symptomen auch zahlreiche weitere nicht-motorische Symptome auf. Diese treten oft initial und lange vor der eigentlichen motorischen Manifestation der Erkrankung auf und akzentuieren sich im Krankheitsverlauf (Jellinger 2015). Autonome, olfaktorische, sensible und neuropsychologische Funktionsstörungen sowie Schlafstörungen gehören zu den am häufigsten beschriebenen nicht-motorischen Symptomen der Erkrankung.

1.1.5.2.1 Sensible und sensorische Symptome

Viele Parkinson-Patienten erleben im Verlauf der Krankheit Störungen der Sensibilität. Insbesondere unangenehme Gefühlsstörungen wie Taubheitsgefühle, Parästhesien, Wärme- und Kälte-dysästhesien des Körperstammes oder der Extremitäten werden berichtet. Diese werden häufig auf die von der Erkrankung stärker betroffene Seite attribuiert und betreffen etwa 43% der Patienten (Snider et al. 1976). Bei zirka 20% der Patienten treten diese sensiblen Symptome vor der motorischen Manifestation der Erkrankung auf (Snider et al. ebenda). Auch Schmerzen werden bereits in der Erstbeschreibung der Erkrankung (Parkinson 2002) als ein typisches Symptom des IPS benannt. Etwa 60-85% der IPS-Patienten geben an, an Schmerzen zu leiden (Antonini und Tinazzi 2015). Es werden muskuloskelettale Schmerzen (Defazio et al. 2013, Gerlach et al. 2007b), assoziiert mit motorischen Symptomen der Erkrankung (beispielsweise chronischem Rigor oder Dystonien), aber auch neuropathische Schmerzen beschrieben, bedingt durch eine alterierte Schmerzverarbeitung im Rahmen der Erkrankung (Defazio et al. 2013, Tinazzi et al. 2008). Ebenfalls sehr früh im Krankheitsprozess werden olfaktorische Störungen berichtet wie etwa eine Hyposmie. Diese olfaktorischen Defizite zeigten sich unabhängig vom Krankheitsstadium, der Dauer der Erkrankung sowie von motorischen Symptomen des IPS (Doty et al. 1988). Die Hyposmie tritt bei einem Großteil der Patienten auf und wird von einigen Autoren (Gerlach et al. 2007b) ebenfalls als ein Kardinalsymptom der Erkrankung betrachtet.

1.1.5.2.2 Vegetative Symptome

Bei den autonomen Funktionsstörungen werden insbesondere kardio-zirkulatorische, gastrointestinale und urogenitale Funktionsstörungen unterschieden. In Bezug auf kardio-zirkulatorische Probleme werden bei Parkinson-Patienten gehäuft eine orthostatische Hypotension und eine abnormale Herzfrequenzvariabilität, sowie eine Dysregulation der Schweißproduktion (z. B. Seborrhoe) beschrieben (Ceballos-Baumann und Conrad 2005, Gerlach et al. 2007b, Kallio et al. 2002). Diese sind auch typische Symptome der atypischen Parkinson-Syndrome und bei einem frühen Auftreten im Krankheitsverlauf sollte dies in die differentialdiagnostischen Überlegungen einfließen (Ceballos-Baumann und Conrad 2005). Bei den gastrointestinalen Störungen stehen Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Traktes (beispielsweise Obstipation) und eine Dysregulation der oropharyngealen Muskulatur (z. B. mit Dysphagie) im Vordergrund. Auch ein erhöhter Speichelfluss (Sialorrhoe) ist oft zu beobachten. Dieser wird durch eine vermehrte Ansammlung des Speichels in der Mundhöhle und simultane Verminderung des

Abschluckens bei Reduktion der Motorik der Pharynxmuskulatur erklärt (Edwards et al. 1992, Gerlach et al. 2007b). Eine Einbeziehung des enterischen Nervensystems in die Erkrankung wird hier vermutet (Edwards et al. 1992). Urogenitale Funktionsstörungen werden bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gehäuft beobachtet: Häufig berichtete Beschwerden sind Dranginkontinenz und ein Restharngefühl (Sakakibara et al. 2001). Insbesondere die sogenannten irritativen Symptome (z. B. erhöhte Miktionsfrequenz, Drangurie und Dranginkontinenz) überwiegen hier gegenüber den obstruktiven Symptomen (z. B. Harnretention, abgeschwächter Harnstrahl) (Murnaghan 1961). Auch eine hohe Frequenz an sexuellen Funktionsstörungen beim IPS wird berichtet (Sakakibara et al. 2001).

1.1.5.2.3 Neuropsychologische Symptome

Zu den häufigsten neuropsychologischen Störungen im Rahmen des Parkinson-Syndroms gehören Schlaf- und Angststörungen, Depressionen, Psychosen sowie die Demenz. Viele Patienten sind im Verlauf der Erkrankung von Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus betroffen. Insbesondere sind an dieser Stelle REM-Parasomnien zu nennen (American Academy of Sleep Medicine. 2005). Hierbei kommt es zu einem Verlust der physiologischen Muskelatonie in der Phase des REM-Schlafes und dadurch bedingt zu einem Ausagieren der Träume in Bewegungen. Dies führt im Verlauf zu Störungen der Schlafkontinuität und verstärkter Tagesmüdigkeit. Die REM-Parasomnien gelten als präklinischer Marker für verschiedene Synukleinopathien (Olson et al. 2000). Sie kommen auch bei atypischen Parkinson-Syndromen, wie etwa der Multisystematrophie, vor und können schon Jahre vor der eigentlichen Erkrankung klinisch manifest werden. Eine REM-Schlaf-Störung kann bei bis zu 30% der Parkinson-Patienten nachgewiesen werden (Gagnon et al. 2002). Die REM-Parasomnie ist, neben nächtlichen Halluzinationen oder der Psychose, eine wichtige Differentialdiagnose der Schlafstörung bei Parkinson-Patienten. Psychosen kommen im Mittel bei ca. 25 - 30% der Parkinson-Patienten vor, besonders in späten Krankheitsphasen (Ravina et al. 2007). Die Vermittlung der Symptomatik durch dopaminerge Medikation wird hier diskutiert, jedoch wird auch das IPS selbst als Auslöser einer Psychose angenommen.

Auch über das gehäufte Vorkommen von Angststörungen und depressiven Erkrankungen beim IPS wird in der Literatur berichtet (Cummings 1992, Menza et al. 1993, Stein et al. 1990). Es findet sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Depression im Verlauf ein IPS zu entwickeln, dabei bleibt jedoch unklar, ob die Depression ein frühes Symptom des IPS darstellt oder als Risikofaktor für das IPS fungiert (Gustafsson et al.

2015). Auch das Auftreten einer Demenz im Rahmen der Parkinson-Erkrankung ist als häufig anzugeben. Eine Metaanalyse erbrachte eine Prävalenz der Demenz bei Parkinson-Kranken von zirka 15% (Brown und Marsden 1984). Longitudinale Studien (Aarsland et al. 2003) schätzen das Auftreten der Demenz jedoch deutlich höher ein (ca. 78%). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz beim IPS werden unter anderem eine zunehmende Erkrankungsdauer, ein späterer Erkrankungsbeginn sowie das Vorhandensein von Halluzinationen angegeben (Hobson und Meara 2004).

1.1.6 Verlauf

Das idiopathische Parkinson-Syndrom verläuft mit nahezu ungehinderter Progredienz. Dem stetig fortdauernden Verlust der Neurone können derzeitige therapeutische Ansätze kaum etwas entgegensetzen. Mit wenigen, potenziell neuroprotektiven Ausnahmen (Devos et al. 2014) wirken die aktuell zugelassenen Medikamente lediglich symptomatisch. Im Durchschnitt ist bei Patienten mit IPS im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Individuen, eine um etwa 8 Jahre verkürzte Lebenserwartung zu verzeichnen. Das Risiko zu versterben wird, verglichen zur Normalpopulation, als um das 2- bis 3-fache erhöht angegeben (Morens et al. 1996). Insbesondere Komplikationen die sich aus der Dysfunktion der Muskulatur ergeben, wie beispielsweise Aspirationen, kommen nicht selten vor (Monteiro et al. 2014). Unter den Todesursachen finden sich, neben kardiovaskulären Erkrankungen, daher gehäuft sekundäre Folgen der Erkrankung, beispielsweise Aspirationspneumonien (Beyer et al. 2001).

1.2 Pathogenetische Mechanismen des nigralen Zelltodes

Die Ursache des progredienten Zelltodes der dopaminergen Neurone in der SN und des daraus resultierenden Mangels an Dopamin sind noch nicht vollständig verstanden. Es existiert jedoch eine Vielzahl von Arbeiten, welche verschiedene Ansätze über die Mechanismen des neuronalen Zelltodes aufzeigen. Insbesondere die intrazelluläre Akkumulation von Eisen und anderen Metallen (Berg et al. 2001a) sowie auch inflammatorische Prozesse mit verstärkter mikroglialer Aktivierung (Tansey et al. 2007) rückten in jüngster Zeit in den Fokus der Untersuchungen. Die vorliegende Arbeit setzt sich daher im Folgenden besonders mit den o. g. Pathomechanismen, aber auch mit anderen, mit dem Parkinson-Syndrom assoziierten Pathologien des Stoffwechsels auseinander. Der Fokus der Untersuchungen liegt hierbei auf der Korrelation der Befunde

zur sonografisch fassbaren SN-HE. Im Folgenden werden zunächst die verschiedenen hypothetisierten Pathomechanismen erläutert.

1.2.1 Akkumulation und Toxizität von Speichermetallen

1.2.1.1 Eisen und eisen-assoziierte Parameter

1.2.1.1.1 Vorkommen und physiologische Funktionen von Eisen im ZNS

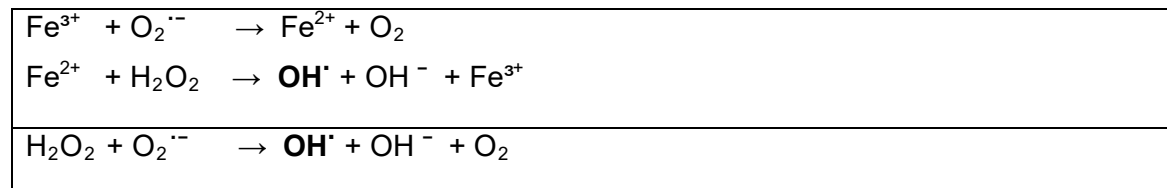
Eisen spielt, als das am häufigsten vorkommende Speichermetall im menschlichen Körper, eine wichtige Rolle bei vielen lebenswichtigen Vorgängen (Fernandez-Real et al. 2002). Während im fetalen Gehirn pathobiochemisch kein Eisen nachgewiesen werden kann (Spatz 1922), steigt im Laufe des Lebens der Eisengehalt des ZNS mit zunehmendem Alter an (Hallgren und Sourander 1958). Eisen liegt im ZNS hauptsächlich in organischen Speicherformen vor, gebunden an Ferritin (Griffiths et al. 1999). Nur ein kleiner Teil des Speichermetalls kommt als freies Metall oder in anderen reaktiven Formen vor (Gerlach et al. 1994, Hallgren und Sourander 1958). Nach dem Transfer des Eisens in Fe^{3+} kann dieses an Transferrin gebunden werden und über Rezeptoren (Transferrin-Rezeptor) in die jeweiligen Zellen aufgenommen werden, um hier in Form von Ferritin oder anderen Proteinen gespeichert zu werden (Loeffler et al. 1996). Innerhalb des ZNS ist das Eisen nicht gleichmäßig verteilt, sondern zeigt eine physiologische Akkumulation in bestimmten Kerngebieten, wie beispielsweise in der SN (Spatz 1922). Das Metall gilt im Körper als wichtiger Ko-Faktor für Enzyme und ist vor allem involviert in die Synthese von DNS, RNS und Proteinen (Gerlach et al. 1994). Im ZNS ist das Eisen unter anderem maßgeblich beteiligt an der neuronalen Entwicklung und der Myelinogenese (Gerlach et al. ebenda). Speziell in dopaminergen Neuronen kommen dem Eisen wichtige Funktionen in der Biomolekülsynthese zu, beispielsweise als essenzielles Element der Tyrosin-Hydroxylase in der Dopamin-Biosynthese und der Entwicklung der neuronalen Dendriten (Beard et al. 2003, Ben-Shachar et al. 1986, Crichton et al. 2011, Gerlach et al. 1994, Youdim et al. 1991).

1.2.1.1.2 Pathomechanismen des Eisens im ZNS

Eisen hat nicht nur physiologische Funktionen in Neuronen; aufgrund seiner chemischen Eigenschaften kann es ebenso maßgeblich an pathologischen Vorgängen im ZNS beteiligt sein. Insbesondere in seiner reduzierten Form (Fe^{2+}) kann Eisen mit anderen

Verbindungen im ZNS reagieren (z. B. mit reduzierten Metall-Ionen oder mit Peroxiden, die im Zellstoffwechsel der Monoamino-Oxidase (MAO) der SN entstehen) und freie Radikale bilden (Youdim 1988). Dies funktioniert nach dem chemischen Prinzip der Fenton-Reaktion (Fenton 1894, Schenck und Zimmerman 2004), bei der Eisen als Katalysator zur Bildung der Radikale fungiert (Abb. 1).

Abbildung 1: Fenton-Reaktion im Körper (mod. nach Schenck und Zimmerman 2004 und Fenton 1894)



Die gebildeten freien Radikale, wie etwa Hydroxyl- und Superoxid-Radikale, richten ihrerseits Schäden an: sie führen unter anderem zu Membran-Lipidperoxid-Bildung, Induktion von Proteasen sowie Schädigung der DNS, der Proteine und der Mitochondrien - als Energieproduzent der Zellen - und können so zum Zelltod führen (Gutteridge 1988, Willmore et al. 1980, Youdim 1988). Man bezeichnet diese Gewebeschädigung durch die freien Radikale als oxidativen Stress. Insbesondere das ZNS scheint anfällig für eine derartige Gewebeschädigung zu sein: durch den hohen Anteil an oxidativen Stoffwechselprozessen, den hohen Lipidgehalt des Gewebes, das relativ geringe Vorkommen protektiver, reduktiver Enzyme sowie den erhöhten Anteil von Eisen in einigen Gebieten (und dessen einfachen Transfer in katalytische Formen) kommt es leicht zur Bildung freier Radikale und zu potenziellen Organschäden durch diese (Gutteridge 1988). Auch einige externe Faktoren können die Radikalformation und konsekutive Schädigung des Gewebes triggern: Traumata des ZNS (Gutteridge ebenda) oder Durchblutungsstörungen (Siesjö 1988) können durch die posttraumatisch bzw. postischämisch auftretende, kompensatorisch erhöhte Reperfusion des Gewebes zusätzlich zu einer Freisetzung katalytischer Metallionen des Eisens im Gewebe führen und die o. g. Schädigungen initiieren. Durch den entstehenden oxidativen Stress kann es zu massiven Schäden bis hin zum Tod der Zellen kommen.

1.2.1.1.3 Verteilung von Eisen und relevante Pathomechanismen beim IPS

Die o. g. Prozesse, durch die das Eisen zur Schädigung der Neuronen führt, sind auch auf das Parkinson-Syndrom übertragbar. Angenommen wird beim Parkinson-Kranken ein im Vergleich zum Gesunden vorliegendes Ungleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Vorgängen mit Überwiegen der oxidativen Vorgänge (Gerlach et al. 1994, Youdim et al. 1993). In der SN von Patienten mit IPS konnte in einem Großteil der Untersuchungen ein erhöhter Gesamt-Eisengehalt und eine Verschiebung des Verhältnisses zwischen Fe^{2+} / Fe^{3+} zu Gunsten von Fe^{3+} im Vergleich zum Normalkollektiv nachgewiesen werden (Snyder und Connor 2009, Sofic et al. 1988, Youdim 1988). Weitere Arbeitsgruppen beschrieben später das selektive Vorkommen dieser Alterationen des Eisenvorkommens in den Neuromelanin-Granula der *Pars compacta* der *Substantia nigra* (SNpc) (Good et al. 1992, Jellinger et al. 1992). In anderen Studien konnte eine Bestätigung des erhöhten Eisengehaltes in der SN nicht erfolgen, diese zeigten jedoch ein vermehrtes Vorliegen von labilem, reaktivem Eisen und dessen Korrelation zu reaktiven Sauerstoff-Spezies und somit oxidativem Stress beim IPS (Uitti et al. 1989, Wypijewska et al. 2010). Des Weiteren wurden Anomalien des Ferritins in der SN beim IPS beschrieben, welche eine defektive Bindung des Eisens bedingen und zu einer Erhöhung des Gehaltes an reaktivem Eisen führen könnten (Koziorowski et al. 2007). Tierexperimentell führte die direkte intranigrale Injektion von Eisen zu neurotoxischen Effekten und zu einem parkinsonoiden Krankheitsbild, sodass ein Zusammenhang zwischen dem vermehrten Vorliegen des ungebundenen, reaktiven Eisens in der SN und dem IPS vermutet wird (Ben-Shachar et al. 1991). Durch die im vorangehenden Absatz beschriebenen erhöhten Eisenvorkommen in der SN und die maßgebliche Beteiligung des Eisens an einer Gewebeschädigung durch die Bildung freier Radikale ist daher eine besondere Anfälligkeit des nigrostriatalen Systems der Parkinson-Erkrankten für exogene und endogene schädigende Einflüsse möglich (Sofic et al. 1988). Experimentell konnte außerdem demonstriert werden, dass eine Erhöhung des Dopamingehaltes in Zellkulturen durch Injektion von 6-Hydroxydopamin zu einer Eisensfreisetzung aus Ferritin und so zu einer Erhöhung des intrazellulären Eisengehaltes führen kann (Monteiro und Winterbourn 1989). Passend zu der Hypothese einer vermehrten Freisetzung des Eisens und dessen erhöhter Verfügbarkeit zur Radikalbildung für die Pathogenese des IPS konnten Dexter et al. neben einem erhöhten Vorkommen an freiem Eisen in der SN auch einen verringerten Gehalt an Ferritin im Kerngebiet nachweisen (Crichton et al. 2011, Dexter et al. 1990, Dexter et al. 1992). Einige Autoren beschreiben einen kompensatorisch erhöhten Dopaminstoffwechsel durch die vermehrte Aktivität der Monoamino-Oxidase (MAO) in den verbliebenen Neuronen der SN bei Parkinson-

Kranken (Barrio et al. 1990, Sossi et al. 2004). Bedenkt man dies, ist auch hierdurch ein vermehrter Anfall von Hydroxiden anzunehmen, anfallend durch die Enzymaktivität der MAO. Diese Hydroxidradikale wiederum könnten mit freien Metall-Ionen (z. B. Eisen oder Kupfer) reagieren und eine erhöhte Exposition durch oxidativen Stress nach dem Beginn des IPS bedingen.

Neben den bereits genannten Mechanismen der Schädigung durch die eisen-abhängige Radikalbildung (Interaktionen mit verschiedenen Biomolekülen, mitochondriale Schäden, Induktion von Proteasen etc. (Gerlach et al. 1994, Youdim et al. 1993) sind weitere Mechanismen der Zellschädigung im nigrostriatalen System denkbar. Eine Übersicht bietet folgende Tabelle (Tab. 7).

Tabelle 7: Parameter, die möglicherweise zur erhöhten Vulnerabilität der SN und neuronalen Degeneration beim IPS beitragen (modifiziert nach Gerlach et al. 1994)

- hohe Aktivität der eisen-abhängigen Tyrosin-Hydroxylase, hoher Katecholamin-Umsatz, verstärkte Wasserstoff-Peroxid-Bildung
- rückkoppelnde Stimulation der Peroxid-Bildung auf die Aktivität der MAO
- hohe Rate an Autooxidation, daher vermehrte Bildung freier Radikale
- hohe Konzentrationen an reaktivem Eisen (Wypijewska et al. 2010)
- Interaktion von Eisen und Neuromelanin als Quelle der Eisenakkumulation und Möglichkeit, den Redox-Status des Eisens zu ändern
- Niedrige bzw. reduzierte antioxidative enzymatische Kapazität zur Detoxifizierung der freien Radikale und des Wasserstoff-Peroxids
- Reduktion der Spiegel an reduziertem Glutathion sowie unveränderte Spiegel des oxidierten Glutathion mit Akkumulation von Wasserstoff-Peroxid
- hohe Affinität von Neurotoxinen zur Aufnahme über katecholaminerge Aufnahme-Mechanismen
- virale Infektionen und/oder inflammatorische Prozesse, welche die BHS der SN schädigen

Ein weiterer Punkt, der die Hypothese der eisen-vermittelten Neurodegeneration stützt, ist der Nachweis einer eisen-abhängigen Aggregation von alpha-Synuclein in eine Konformation ähnlich der in den Lewy-Körperchen (Hashimoto et al. 1999). Bisher ist jedoch weiter unklar, ob die Erhöhung des Eisens in der SN als primäre Ursache der Neurodegeneration fungiert oder als Sekundärprozess (Gutteridge 1988) nach einer initialen Schädigung auftritt, wie beispielsweise einem Trauma oder einer Ischämie, und den Schädigungsprozess unterhält. Im Liquor bei Parkinson-Kranken konnten keine nennenswerten Änderungen der Eisenspiegel im Vergleich zur Normalpopulation ermittelt werden (Dexter et al. 1990, Pall et al. 1987). Eine Schädigung der BHS (Blut-Hirn-Schranke), welche den vermehrten Übertritt von Eisen aus dem peripheren Blut in das ZNS bedingt, erscheint daher wenig wahrscheinlich (Dexter et al. 1990). Hingegen fanden sich Hinweise für erniedrigte Eisenspiegel im Blutserum, eine Verminderung der totalen Eisenbindungskapazität und Veränderungen der mit dem Eisenstoffwechsel assoziierten Proteine (Felletschin et al. 2003, Logroscino et al. 1997, Pichler et al. 2013) beim IPS. Dies suggeriert mögliche Defekte der Regulation des Eisenstoffwechsels beim IPS (Logroscino et al., ebenda), welche zu einer erhöhten Sequestrierung von Eisen im ZNS führen und ein Absinken des Eisens im extrazellulären Kompartiment bedingen könnten. Interessanterweise konnten einige Polymorphismen eisen-assoziierter Gene und Mutationen von eisen-assozierten Proteinen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert werden, an dem IPS zu erkranken (Hochstrasser et al. 2004, Mariani et al. 2013, Pichler et al. 2013). Nicht alle Publikationen stützen die o. g. Befunde zu Veränderungen des Eisenhaushaltes beim IPS (Torsdottir et al. 1999), dennoch scheinen Pathologien im Eisenstoffwechsel eine tragende Rolle in der Pathogenese des IPS zu spielen.

1.2.1.2 Eisenstoffwechsel und Veränderungen der mit dem Eisenstoffwechsel assoziierten Proteine beim IPS

1.2.1.2.1.1 Eisenstoffwechsel (Petrides 2007b)

Im Körper ist eine Vielzahl von Proteinen am Eisenstoffwechsel beteiligt. Die Resorption des Eisens erfolgt hauptsächlich im Dünndarm über das zelluläre Transportprotein DMT1 (*divalent metal transporter 1*, ein divalentes Metalltransportprotein). Die Regulation dieser Resorption geschieht über die veränderte Expression der Proteine in der Dünndarmschleimhaut. Intrazellulär wird das Eisen, wie auch in anderen Körperzellen, an Ferritin gebunden. Über weitere Transportproteine (z. B. Ferroportin) wird das Eisen auf Transferrin, das Transportprotein des Eisens im Blutplasma, geladen. Neben dieser

Transportfunktion erfüllt Transferrin eine wichtige Aufgabe als Schutz des Gewebes vor der oxidativen Wirkung des freien Eisens, indem es dieses in Bindung hält. Transferrin wird im Organismus von der Leber gebildet. Ein Maß für das im Körper zirkulierende, an Transferrin gebundene Eisen ist die Transferrin-Sättigung. Diese berechnet sich wie in Abb. 2 gezeigt.

Abbildung 2: Berechnung der Transferrin-Sättigung (mod. nach Petrides 2007b)

$$\text{Fe-Transferrin-Sättigung (\%)} = \frac{\text{Plasmaeisen (\mu g/dl)} \cdot 100}{\text{Transferrin (mg/dl)} \cdot 1,41}$$

Es erfolgt anschließend zunächst der Transport des an Transferrin gebundenen Eisens zur Leber und dann über den systemischen Kreislauf in die jeweiligen Organe. Hier wird der Transferrin-Eisen-Komplex an einen Rezeptor (Transferrin-Rezeptor 1) gebunden und in die Zelle geschleust. Über den DMT1 gelangt das Eisen wiederum in das Zytoplasma. Innerhalb der Zielorgane wird das Eisen dann in Form von Ferritin oder Hämosiderin gespeichert, wenn es nicht zur Proteinsynthese oder für andere zelluläre Synthesevorgänge genutzt wird. Ferritin selbst wird von einer Vielzahl von Geweben in Abhängigkeit vom Eisenbestand der Zellen gebildet und ins Blut abgegeben. Die gewebstypischen Ferritine haben, je nach Ursprung, einen voneinander unterschiedlichen Aufbau (Isoferritine). Aufgrund des Zusammenhanges zwischen dem Gewebeeisengehalt und der Ferritin-Sekretion gilt Ferritin als guter Marker für den Gesamtbestand an Eisen im Körper – jedoch vornehmlich das in Leberzellen und in Phagozyten gespeicherte Eisen. Unter bestimmten Voraussetzungen (z. B. Entzündungen und Infektionen) ist diese Korrelation aufgehoben, da Ferritin ebenfalls ein Akute-Phase-Protein ist und im Falle von Inflammationsvorgängen vermehrt synthetisiert wird.

Die Regulation des Eisenmetabolismus unterliegt einer Vielzahl von Kontrollmechanismen. Hieran sind unter anderem eisenregulatorische Proteine (z. B. das *iron regulatory protein-1 (IRP-1)* und *iron regulatory protein-2 (IRP2)*) beteiligt, welche über translatorische Kontrolle in der Proteinbiosynthese den Eisenstoffwechsel beeinflussen. Eine wichtige Rolle in der Regulation des Eisenstoffwechsels nimmt das Protein Hepcidin ein. Dieses wird außerdem durch IL-6 (Interleukin 6, ein proinflammatorisches Zytokin) reguliert. Durch IL-6 kommt es zu einer Steigerung der

Hepcidin-Synthese und konsekutiver Blockierung der Eisenfreisetzung aus den Zellen (eine intrazelluläre Eisenakkumulation begünstigend) sowie einem Abfall des Serumeisens und der Transferrin-Sättigung. Ein weiteres am Eisenmetabolismus beteiligtes Protein ist das Caeruloplasmin, ein Protein mit Ferroxidase-Funktion, welches unter anderem an der Oxidation von Katecholaminen beteiligt ist. Aufgrund des hohen Gehaltes an Kupfer wird dieses bei den kupfer-assoziierten Proteinen gesondert betrachtet (Petrides 2007b).

1.2.1.2.2 Veränderungen der mit dem Eisenstoffwechsel assoziierten Proteine beim IPS

1.2.1.2.2.1 Ferritin, Transferrin und Transferrin-Sättigung

Wie bereits im Vorfeld erwähnt, fanden sich in einigen Untersuchungen sowohl die Ferritin-Spiegel als auch das Transferrin im Serum, das Gesamteisen, und die totale Eisenbindungskapazität bei Parkinson-Patienten signifikant erniedrigt im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Logroscino et al. 1997). Dies konnte nicht durch alle Arbeitsgruppen bestätigt werden. Torsdottir et al. fanden beispielsweise keine wesentlichen Unterschiede der Plasmaspiegel von Ferritin, Serumeisen und auch Transferrin zwischen Parkinson-Erkrankten und der Normalpopulation (Torsdottir et al. 1999). Doch nicht nur periphere Kompartimente zeigten sich beim IPS von Interesse. Auch die Ferritin-Spiegel im Hirn, insbesondere in den betroffenen Kerngebieten, fanden sich beim IPS erniedrigt (Dexter et al. 1990, Dexter et al. 1992, Jellinger et al. 1990). Im Liquor von IPS-Patienten fanden sich jedoch keine signifikanten Änderungen des Ferritins (Dexter et al. 1990).

Man würde annehmen, dass bei der o. g. Konstellation - mit erniedrigten Ferritin-Spiegeln peripher und zentral - das Eisenvorkommen im Hirn eher reduziert sein müsste, da Ferritin gemeinhin das Hauptspeicherprotein für Eisen darstellt (Casey et al. 1988, Petrides 2007b). Sofic et al. jedoch fanden einen erhöhten Eisengehalt der SN beim IPS (Sofic et al. 1988), dies wurde durch weitere Arbeitsgruppen bestätigt (Dexter et al. 1990). Verschiedene Pathomechanismen in Bezug auf das Ferritin und die erhöhte Eisenspeicherung werden daher beim IPS diskutiert. Zum einen wurden Mutationen des Ferritin-Gens beschrieben und sowohl mit der SN-HE (Felltschin et al. 2003) als auch mit extrapyramidalen Störungen (Curtis et al. 2001), Veränderungen des Proteinprofils der Neurone, Eisendeposition in der SN und vermehrtem oxidativen Stress in Verbindung gebracht (Crompton et al. 2002, Thompson et al. 2003, Vidal et al. 2004). Zum anderen werden inflammatorische Prozesse diskutiert, die zu einer erhöhten Eisenfreisetzung aus

Ferritin führen (Yoshida et al. 1995) und damit das Eisen für Katalyse-Vorgänge und die Radikalbildung verfügbar machen (Gutteridge 1988). Nimmt man an, dass Ferritin in reduzierter Menge in der SN vorliegt (Dexter et al. 1990), so ist zunächst unklar, in welcher Form das Eisen, wenn nicht in Bindung an Ferritin, im Hirn beim IPS gespeichert wird. Diesbezüglich werden alterierte Proteinbindungen des Eisens in der SN diskutiert (Berg et al. 2002, Walter et al. 2003). Einige Autoren berichten auch über eine veränderte Konzentration der Isoformen des Ferritins beim IPS mit vermehrtem Vorliegen der H-Ferritine und erniedrigten Konzentrationen der L-Ferritine im Vergleich zur Normalpopulation (Koziorowski et al. 2007).

Auch in Bezug auf andere, mit dem Eisenstoffwechsel assoziierte Proteine werden Auffälligkeiten berichtet. Mash et al. fanden eine reduzierte Dichte von Transferrin-Rezeptoren, welche durch Endozytose den größten Teil der Eisenaufnahme in die Neurone vermitteln, auf den Nervenzellen beim IPS (Aisen 1992, Mash et al. 1991). Eine Veröffentlichung beschreibt, dass über eine Interaktion des Alpha-Synuclein mit dem Transferrin-Rezeptor dessen vermehrte neuronale Expression hervorgerufen werden könnte - eine Verbindung zwischen dem IPS und einem gestörten Eisenstoffwechsel aufzeigend (Chai et al. 2013).

Für bestimmte genetische Polymorphismen des Transferrins und des Transferrin-Rezeptors 2 fand sich ein protektiver Effekt auf die Entwicklung eines IPS (Rhodes et al. 2014), andere Polymorphismen wiederum konnten gehäuft beim IPS nachgewiesen werden (Borie et al. 2002). Für einige Subgruppen des IPS fanden sich signifikant niedrigere Transferrin-Spiegel im peripheren Blut und erhöhte Transferrin-Spiegel im Liquor (Hu et al. 2015). Auch eine erniedrigte Transferrin-Sättigung wurde mit einem erhöhten IPS-Risiko in Verbindung gebracht, ebenfalls eine Rolle der zellulären Eisenhomöostase beim IPS unterstreichend (Mariani et al. 2015).

Vereinzelt konnten auch Mutationen des HFE-Gens (*High Fe-Gen*) mit dem IPS assoziiert werden. Dieses ist ein Gen, welches bei der hereditären Hämochromatose – einer Eisen-Speichererkrankung – mutiert ist (Akbas et al. 2006, Borie et al. 2002). Diese Funde waren in ihrer Häufigkeit jedoch sehr gering. Die Funde bezüglich des Proteins Caeruloplasmin werden im Kapitel „Kupfer und kupfer-assoziierte Parameter“ dargestellt.

1.2.1.2.2.2 *Neuromelanin*

Neuromelanin ist ein bräunliches Pigment, welches im ZNS vorkommt - beim Menschen insbesondere in der SN. Es entsteht durch die Oxidation von Katecholaminen (z. B. Dopamin) und hat die Fähigkeit, vornehmlich Eisen (aber auch andere Metalle) zu binden und so als Chelator zu wirken (Berg et al. 2001a). Auf diese Weise wirkt es potenziell neuroprotektiv (Zecca et al. 2005). Der Gehalt des Neuromelanins in der SN ist abhängig von der Zahl der dopaminergen Neurone (Zecca ebenda). Im Verlauf des Alterns kann es zu einer Zunahme des Neuromelanin-Gehaltes der SN kommen, beim IPS jedoch wurde eine deutliche Abnahme beschrieben (Zecca et al. 2002), passend zum Verlust der dopaminergen Neurone und dem Anstieg der Eisenkonzentration in der SN (Zecca et al. 2005). Der Verlust an Neuromelanin kann der klinischen Manifestation des IPS vorausgehen und möglicherweise zusätzlich zur zellulären Eisenüberladung beitragen (Zecca ebenda).

1.2.1.3 *Kupfer und kupfer-assoziierte Parameter*

Kupfer ist ebenfalls ein wichtiges Spurenelement im menschlichen Körper und als Bestandteil von Enzymen und Proteinen essenziell. Der größte Anteil des Kupfers im Körper liegt gebunden im Protein Caeruloplasmin vor. Dieses Protein erfüllt wichtige Funktionen als Akute-Phase-Protein im Plasma, wo es Peroxide neutralisiert und durch seine Ferroxidase-Aktivität Eisen in dessen nicht-toxische Formen konvertieren kann (Häussinger und Löffler 2007, Patel et al. 2002, Petrides 2007b). So übt Caeruloplasmin eine antioxidative Funktion aus und wirkt einer Lipidperoxidation durch freie Fe^{2+} -Ionen im Körper entgegen (Gutteridge und Stocks 1981). Des Weiteren ist Caeruloplasmin durch die vermittelten Konversionsprozesse an der Beladung des Transferrins mit Eisen sowie am Eisenefflux aus Zellen beteiligt und kann so die intrazelluläre Eisenladung senken (Jeong und David 2003, Patel et al. 2002, Richardson 1999). Jedoch kann das Protein ebenfalls die Eisenaufnahme in Zellen fördern, was zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses rückt (Mukhopadhyay et al. 1998, Qian und Ke 2001). Im ZNS liegt Kupfer vor allem gebunden an diverse Proteine vor; nur etwa 1% des Kupfers im ZNS ist an Caeruloplasmin gebunden (Loeffler et al. 1996). Neben dem hepatisch synthetisierten Caeruloplasmin liegt im ZNS das lokal synthetisierte (GPI-) Caeruloplasmin vor (Loeffler ebenda).

1.2.1.4 Pathogenetische Bedeutungen des gestörten Kupferstoffwechsels beim IPS

Die Auswirkungen der Kupfer- und Caeruloplasmin-Defizienz werden an verschiedenen Krankheitsbildern sowie im Tierversuch deutlich. Am Rattenmodell demonstrierten Morgan et al., dass Kupfer-Defizienz zu einer Aktivitätsminderung der Tyrosin-Hydroxylase, dem Schrittmacherenzym der Katecholamin-Biosynthese, führt und damit zu einer verminderten Dopamin-Bildung (Morgan und O'Dell 1977). Daneben fanden sich auch Aktivitätsminderungen der Cytochrom-Oxidase der Atmungskette, beteiligt am Energiestoffwechsel der Nervenzellen, und der Superoxid-Dismutase, bei deren Defizienz es zu einer vermehrten Autooxidation von Katecholaminen kommt (Morgan und O'Dell ebenda). Durch diese Mechanismen kommt es insbesondere an katecholaminergen Nervenzellen, zu denen auch die Neurone der SN gehören, zu Störungen. Es wurde jedoch auch eine Erhöhung des freien Kupfers im ZNS mit negativen Effekten wie Eisenakkumulation, vermehrtem oxidativem Stress und der Formierung von Lewy-Körperchen assoziiert (Montes et al. 2014). Dies suggeriert eine Bedeutung für das IPS.

Die Auswirkungen eines Mangels an Caeruloplasmin zeigen sich am Krankheitsbild der Acaeruloplasminämie, bei der dieses Protein nicht synthetisiert werden kann (Miyajima 1993). Eine Caeruloplasmin-Defizienz fand sich assoziiert mit einer Eisenakkumulation im Hirnstamm und weiteren Regionen des ZNS sowie einem Defizit an dopaminergen Neuronen und, daraus resultierend, einer motorischen Dysfunktion (Bosio et al. 2002, Patel et al. 2002). Es zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Vulnerabilität der neuronalen Strukturen für eisen-vermittelten oxidativen Stress. Molekularbiochemisch kam es zu einem Anstieg der Lipidperoxidation in den betroffenen Hirnregionen. Die erhobenen Befunde lassen eine Bedeutung des Caeruloplasmins in der Eisenhomöostase vermuten. Die Ähnlichkeit dieser pathologischen Befunde zu Befunden bei der Parkinson-Erkrankung, sowie die Manifestation der Symptome der Acaeruloplasminämie beim Menschen um das 45.-55. Lebensjahr (Patel et al. 2002) führten außerdem zu der Hypothese, dass auch beim IPS ein Defekt im Caeruloplasmin zu Grunde liegen könnte.

Gestützt wird dies durch Untersuchungen, welche im Serum von Parkinson-Patienten eine Verminderung der Konzentration des Caeruloplasmins sowie auch der Ferroxidase-Aktivität des Enzyms nachwiesen (Ling und Bhidayasiri 2011, Torsdottir et al. 1999). Neben der Enzymaktivität des Caeruloplasmins fand sich auch die Aktivität der Superoxid-Dismutase als kupfer-tragendes Enzym im Krankheitsverlauf abnehmend. Die Kupferspiegel im Serum der Patienten hingegen fanden sich in den genannten Studien

unverändert im Vergleich zu gesunden Probanden. Andere Arbeitsgruppen hingegen konnten auch im Serum verminderte Kupferkonzentrationen sowie eine Korrelation niedrigerer Caeruloplasmin-Spiegel im Serum mit einem früheren Erkrankungsbeginn beim IPS nachweisen (Bharucha et al. 2008). Es fanden sich für das IPS sogar Mutationen des Caeruloplasmins, die eine Korrelation mit dem Befund der SN-HE zeigten (Hochstrasser et al. 2004).

In der SN von Parkinson-Patienten fand sich zunächst keine signifikante Veränderung der Spiegel des Caeruloplasmins (Loeffler et al. 1996), in den für das IPS pathognomonischen Lewy-Körperchen jedoch konnte eine Ansammlung des zellulären Caeruloplasmins nachgewiesen werden (Hochstrasser et al. 2004). In molekularpathologischen Untersuchungen fand sich, analog zu Messungen im peripheren Blut (Torsdottir et al. 1999), eine reduzierte Ferroxidase-Aktivität des intranigralen Caeruloplasmins (Ayton et al. 2013). Die Kupferspiegel selbst zeigten sich in der SN von Parkinson-Patienten erniedrigt (Ayton et al. 2013, Dexter et al. 1992), wobei erniedrigte Werte nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt werden konnten (Loeffler et al. 1996).

Im Liquor unbehandelter IPS-Patienten fanden sich hingegen erhöhte Spiegel an freiem Kupfer im Vergleich zur gesunden Population, dies war insbesondere beim akinetisch-rigiden Subtyp der Erkrankung nachweisbar (Boll et al. 1999, Pall et al. 1987). Die Arbeitsgruppe um Pall (Pall et al. ebenda) fand zudem eine Korrelation der erhöhten freien Kupferspiegel im Liquor zur Erkrankungsschwere. In Bezug auf Caeruloplasmin-Spiegel im Liquor wurden zunächst keine Veränderungen beim IPS berichtet (Loeffler et al. 1994), es fand sich jedoch auch hier eine um ca. 40% reduzierte Ferroxidase-Aktivität des Caeruloplasmins (Boll et al. 1999), welche sich jedoch ausschließlich bei unbehandelten Patienten nachweisen ließ.

Die Hypothese einer Pathologie des Caeruloplasmins, welche zu einer erhöhten Eisen-Ansammlung in der SN führt, konnte ebenfalls durch die Untersuchungen von Jin et al. (Jin et al. 2011) gestützt werden. Die Arbeitsgruppe fand eine Korrelation zwischen einem erhöhten Eisenvorkommen in der SN und erniedrigten Caeruloplasmin-Serum-Spiegeln beim IPS. Von Interesse im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist auch die Tatsache, dass es durch bestimmte Stoffe, die bei oxidativem Stress entstehen (Swain et al. 1994), aber auch durch mögliche Mutationen des Caeruloplasmins (Hochstrasser et al. 2005), zu einer verstärkten Freisetzung des Kupfers aus Caeruloplasmin kommen kann. Das freie Kupfer selbst kann dann, ebenso wie freies Eisen, eine Schädigung der Zellen durch vermehrten oxidativen Stress bedingen. In diesem Zusammenhang sind die

Forschungsergebnisse von Spencer et al. ebenfalls bedeutsam: die Arbeitsgruppe wies nach, dass die Kombination aus freiem Kupfer mit Levodopa in Zellen zu massiven DNS-Schäden führte, welche die Einzelsubstanzen oder auch andere Metalle (z. B. Eisen oder Mangan) nicht hervorriefen (Spencer et al. 1994). Während bei anderen Erkrankungen (z. B. Morbus Wilson) eine Erhöhung der Kupfer-Spiegel zu einer sonografischen Hyperechogenität von zentralen Kerngebieten führt (Walter et al. 2014), ist für das IPS eine Korrelation der SN-HE zum lokalen Eisenvorkommen beschrieben (Berg et al. 1999b), es fand sich hingegen keine Korrelation der SN-HE zum lokalen Kupfer-Vorkommen (Berg et al. 2002).

1.2.2 Neuroinflammatorische Mechanismen

Entzündungsvorgänge im Körper sind für eine Vielzahl von Erkrankungen von Bedeutung. Hierbei stellt die Entzündung eine aktive Abwehrreaktion des multizellulären Organismus gegen verschiedenste Schädigungen dar, mit dem Ziel, das schädigende Agens zu beseitigen und den Ausgangszustand des Organismus wiederherzustellen (Wyss-Coray und Mucke 2002). Dabei finden verschiedenste komplexe Vorgänge im Körper statt. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. der Demenz vom Alzheimer-Typ oder der fronto-temporalen Demenz) fanden sich Hinweise auf eine entzündliche Pathogenese (McGeer und McGeer 2008), so auch beim IPS (Tansey et al. 2007). Im Hinblick auf das IPS sollen einige Aspekte der Entzündungsreaktion erläutert und die bisherigen Erkenntnisse über die Rolle inflammatorischer Vorgänge für die Erkrankung dargestellt werden.

1.2.2.1 Zentrale Mechanismen und Biomarker der Neuroinflammation

1.2.2.1.1 Mikroglia

1.2.2.1.1.1 Mikroglia und deren Funktion

Neben den Neuronen existieren auch im ZNS Zellen, die Immunkompetenz besitzen. Die im neuronalen Gewebe ansässigen Makrophagen werden als Mikroglia bezeichnet (Kreutzberg 1996). Sie machen etwa 10% aller Gliazellen aus (McGeer und McGeer 2008). Insbesondere die Mittelhirnregion besitzt eine hohe Dichte dieser Mikroglia (Kim et al. 2000). Sie besitzen Fähigkeiten zur Phagozytose von Zelltrümmern sowie zur Abwehr und Vernichtung von Mikroorganismen und haben eine wichtige Funktion in der Regeneration des Gewebes durch Sekretion von Wachstumsfaktoren (Kreutzberg 1996). Ihre Aktivierung spielt eine tragende Rolle bei allen Verletzungen der neuronalen

Integrität wie beispielweise durch Traumata, Infektion, Entzündung, Ischämie und durch Tumoren. Mikroglia reagieren sehr sensibel und schnell auf Veränderungen ihres Milieus, insbesondere auf Veränderungen des Ionengleichgewichts ihrer Umgebung. Innerhalb des ZNS ist auch eine Migration der Mikroglia in die Nähe von geschädigten Strukturen möglich (McGeer und McGeer 2008). Die Aktivierung der Mikroglia kann durch verschiedenste exogene, gewebsschädigende Faktoren, die mit Zelluntergang einhergehen, ausgelöst werden (Cicchetti et al. 2002). Auch endogen ist eine Aktivierung durch eine Vielzahl von Zytokinen, wie etwa ICAM (*intercellular adhesion molecule*), IL-6 und TNF alpha (*Tumornekrosefaktor alpha*), aber auch periphere Proteine wie das C-reaktive Protein möglich (McGeer und McGeer 2008). Die Reaktion der Mikroglia auf Reize ist komplex und verläuft über verschiedene intrazelluläre Kaskaden. Ziel ist dabei die *restitutio ad integrum*; Mikroglia können nach Interaktion mit apoptotischen Neuronen auch einen anti-entzündlichen Phänotyp annehmen und regulatorisch wirken (Esposito et al. 2007).

Neben ihren neuroprotektiven Funktionen besitzen Mikroglia jedoch auch eine potenziell zytotoxische Wirkung, die *in vivo* einer strengen Kontrolle unterliegt (Gao et al. 2002). Viele der nach Aktivierung sezernierten Faktoren besitzen neuroprotektive und gewebsregenerierende Wirkung, einige andere wiederum verstärken oxidativen Stress und provozieren Apoptose (Tansey et al. 2007). Gliale Aktivierung kann ebenfalls zur Denervierung der Neurone und Verlust der trophischen Unterstützung führen und somit Neurodegeneration fördern (Esposito et al. 2007). Auch die Einwanderung von Lymphozyten in das ZNS kann durch Gliazellen getriggert werden (Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999). Zu den entstehenden neurotoxischen Faktoren und Zytokinen gehören unter anderem Stickoxide, Sauerstoffradikale, Proteasen, exzitatorische Aminosäuren (z. B. NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-ähnliche Substanzen), Interleukine, Adipokine (z. B. TNF alpha) und Eicosanoide, welche die Mikroglia exprimieren oder in ihre Umgebung freisetzen (Boje und Arora 1992, Gao et al. 2002, Kreutzberg 1996). Diese können zu oxidativem Stress der Zellen mit konsekutivem Zelltod führen (vgl. Kap. 1.2.1.1.2). Während eine akute Entzündung im ZNS eher mit der Freisetzung neuroprotektiver Faktoren einhergeht, welche Gewebsschäden begrenzen und Heilung fördern sollen (Wyss-Coray und Mucke 2002), verursacht eine chronische Entzündung eher die Produktion neurotoxischer Faktoren und reaktiver Sauerstoffspezies, welche insbesondere sensible Zellgruppen schädigen können (Tansey et al. 2007).

1.2.2.1.1.2 Bedeutung der mikroglialen Aktivierung und inflammatorischer Pathomechanismen

Auch beim IPS kommt der mikroglialen Aktivierung eine besondere Bedeutung zu. Hinweise für zu Grunde liegende inflammatorische Pathomechanismen häufen sich. In neuropathologischen Untersuchungen bei Parkinson-Kranken fanden sich, neben dopaminergem Zellverlust, auch aktivierte Mikroglia als Zeichen eines Entzündungsprozesses in der Umgebung der dopaminergen Neurone (McGeer et al. 1988a, McGeer et al. 1988b, McGeer und McGeer 2008). Dies konnte im Verlauf durch andere Autoren bestätigt werden, mehr noch fand sich eine Korrelation des Ausmaßes der mikroglialen Aktivierung mit dem Schweregrad des dopaminergen Zellverlustes sowie eine Konzentrierung der aktivierten Mikroglia in Arealen mit dystrophen Neuronen (Cicchetti et al. 2002, McGeer et al. 2003, Orr et al. 2005, Ouchi et al. 2005, Rogers et al. 2007). Auch *in vivo* konnte mittels PET-Verfahren (Positronenemissionstomografie) gezeigt werden, dass auf der von der Neurodegeneration stärker betroffenen Hirnhälfte eine gleichläufig stärkere mikrogliale Aktivierung vorlag (Cicchetti et al. 2002, Ouchi et al. 2005). Sowohl die Schwere der inflammatorischen Reaktion, als auch das Ausmaß der Neurodegeneration korrelierten dabei mit der motorischen Krankheitsschwere der Patienten (Ouchi et al. 2005). Des Weiteren fanden sich IgG-Antikörper auf dopaminergen Neuronen beim IPS, wobei der Anteil der IgG-besetzten Neurone positiv mit der Zahl der aktivierten Mikroglia und negativ mit dem Grad des Zellverlustes in der SN korrelierte (Orr et al. 2005).

Es wurde daher postuliert, dass der Neuroinflammation eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des IPS zukommt. Ein spezifischer Auslöser dieser neuroinflammatorischen Reaktion beim IPS ist nicht bekannt. Es existieren verschiedenste exogene und endogene Faktoren, die scheinbar über ähnliche Mechanismen eine Entzündungsreaktion auslösen können (Langston et al. 1999, McGeer et al. 2003). In Frage kommen diesbezüglich beispielsweise Toxine, bakterielle und virale Infekte und Pestizide, aber auch genetische Defekte (McGeer ebenda). Dabei soll beim IPS eine Unfähigkeit des Organismus bestehen, die zentralnervöse Entzündungsreaktion trotz Entfernung des initial auslösenden Agens zu begrenzen (Langston et al. 1999, McGeer et al. 2003).

Ähnliche klinische Bilder wie beim IPS konnten beispielsweise gegen Ende der achtziger Jahre nach mehreren akzidentellen Intoxikationen mit MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin) in den USA beobachtet werden. Bei den Betroffenen zeigten sich schwere parkinsonoide Krankheitsbilder (Langston et al. 1999). Auch neuropathologisch fand sich hier ein dem IPS sehr ähnliches Bild. Es zeigten sich ausgedehnte

dopaminerge Zellverluste in der SN und Zeichen der mikroglialen Aktivierung, Lewy-Körperchen jedoch waren nicht nachweisbar (Langston ebenda). In Tierversuchen an Affen konnten diese Ergebnisse reproduziert werden: Nach Exposition gegenüber MPTP zeigte sich eine protrahierte inflammatorische Reaktion in der SN der Tiere (McGeer et al. 2003). Die meisten im Verlauf etablierten Tiermodelle des IPS basierten auf der Applikation eines oxidativen Reagens oder einer entzündlichen Stimulation in der SN (McGeer und McGeer 2008). Hierbei war eine inflammatorische Reaktion in der SN nicht nur bei direkter Affektion der SN durch den Reiz, sondern auch bei Setzung eines systemischen Reizes oder Setzung eines Reizes in anderen Hirnarealen (z. B. Hippocampus und Cortex) zu beobachten (Langston et al. 1999, McGeer und McGeer 2008). McGeer et al. beschreiben diesbezüglich, passend zu diesen Beobachtungen, dass Immunantworten im ZNS in Arealen, entfernt vom primär auslösenden Faktor der Aktivierung, auftreten und sich ebenso zeitverzögert manifestieren können (McGeer et al. 2003). Dass sich eine derartige Schädigung auf den Bereich der SN konzentriert, ist bedingt durch einen hohen Gehalt an oxidierbaren Substanzen (Eisen, Dopamin und seine Derivate sowie mehrfach ungesättigte Fettsäuren), eine Verringerung reduktiver Elemente (z. B. Glutathion) sowie die hohe Stoffwechselrate dieser Region, insbesondere durch die Dopamin-Biosynthese und dabei entstehende reaktive Metaboliten (Marshall et al. 1999, McGeer und McGeer 2008, Stokes et al. 1999, Tansey et al. 2007, Youdim et al. 1989). Des Weiteren existiert in der SN eine verhältnismäßig geringe Zahl an Astrozyten im Vergleich zu anderen dopaminergen Hirnregionen (Hirsch et al. 1998). Den Astrozyten werden ebenfalls neuroprotektive Funktionen zugeschrieben, wie beispielsweise die Sekretion neurotropher Faktoren, der Abbau von Stoffwechselprodukten und die Neutralisierung von Radikalen (Hirsch ebenda). Das Kerngebiet der SN erscheint somit besonders vulnerabel für oxidativen Stress.

Auch auf molekulargenetischer Ebene wurden Veränderungen beim IPS entdeckt, welche die Anfälligkeit für oxidativen Stress steigern. Duke et al. fanden eine verstärkte Expression von Genen für proinflammatorische Zytokine und Untereinheiten mitochondrialer Elektronentransporter sowie eine verringerte Expression der Gene für Glutathion, als reduktives Agens, in der *Substantia nigra pars lateralis* (Duke et al. 2007). Verschiedene andere Gendefekte, die mit dem IPS assoziiert sind, widerspiegeln sich in mitochondrialen Defekten (Valente et al. 2004). Insbesondere bei Mutationen von Enzymen der mitochondrialen Atmungskette kann es zu Fehlregulationen und zur vermehrten Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies kommen, welche oxidativen Stress auf die Neurone ausüben (Tansey et al. 2007). Auch verschiedene Toxine (z. B. MPTP oder Rotenon) bewirken eine Hemmung der mitochondrialen Atmungsketten-

Enzyme und können auf diesem Weg oxidativen Stress und konsekutiv eine Degeneration der vulnerablen Neurone der SN induzieren (Langston et al. 1999, Zoccarato et al. 2005). Bei Schädigungen durch solche Toxine sind in fast allen Fällen auch starke inflammatorische Reaktionen zu verzeichnen (Tansey et al. 2007). Einige Autoren vermuten daher, dass die mitochondriale Dysfunktion – insbesondere der Neuroglia – und oxidativer Stress beim IPS eine besondere Rolle spielen und verschiedene genetische Anomalien, aber auch exogene Noxen hierüber die typischen Schädigungsmuster vermitteln (Tansey et al. ebenda). Andere Quellen für oxidativen Stress bei mikroglialer Aktivierung sind neben dysregulierten oder geschädigten Atmungsketten-Enzymen auch weitere Enzyme wie beispielsweise die NADPH-Oxidase (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat-Oxidase), ein membran-gebundenes Enzym, welches Superoxidradikale bilden kann (Petrides 2007a, Zoccarato et al. 2005), oder die Zyklooxygenase (COX) und Lipooxygenase (LOX), welche für die Bildung von Arachidonsäurederivaten verantwortlich zeichnen (Tansey et al. 2007). Es zeigte sich beim IPS ein vermehrtes Vorkommen der Zyklooxygenasen in aktivierten Mikroglia (Knott et al. 2000) sowie auch eine Überexpression der COX-2 in dopaminergen Neuronen (Teismann et al. 2003) als Hinweis für inflammatorische Vorgänge. Es fanden sich außerdem enge Korrelationen zwischen dem Vorkommen der Zyklooxygenasen, dem Spiegel der Prostaglandine, der mikroglialen Aktivierung und dem dopaminergen Zellverlust, sodass insbesondere den Zyklooxygenasen eine Rolle in der Aktivierung der Mikroglia und der Verstärkung einer zentralen Entzündungsreaktion zugeschrieben wurde (Esposito et al. 2007, Teismann et al. 2003).

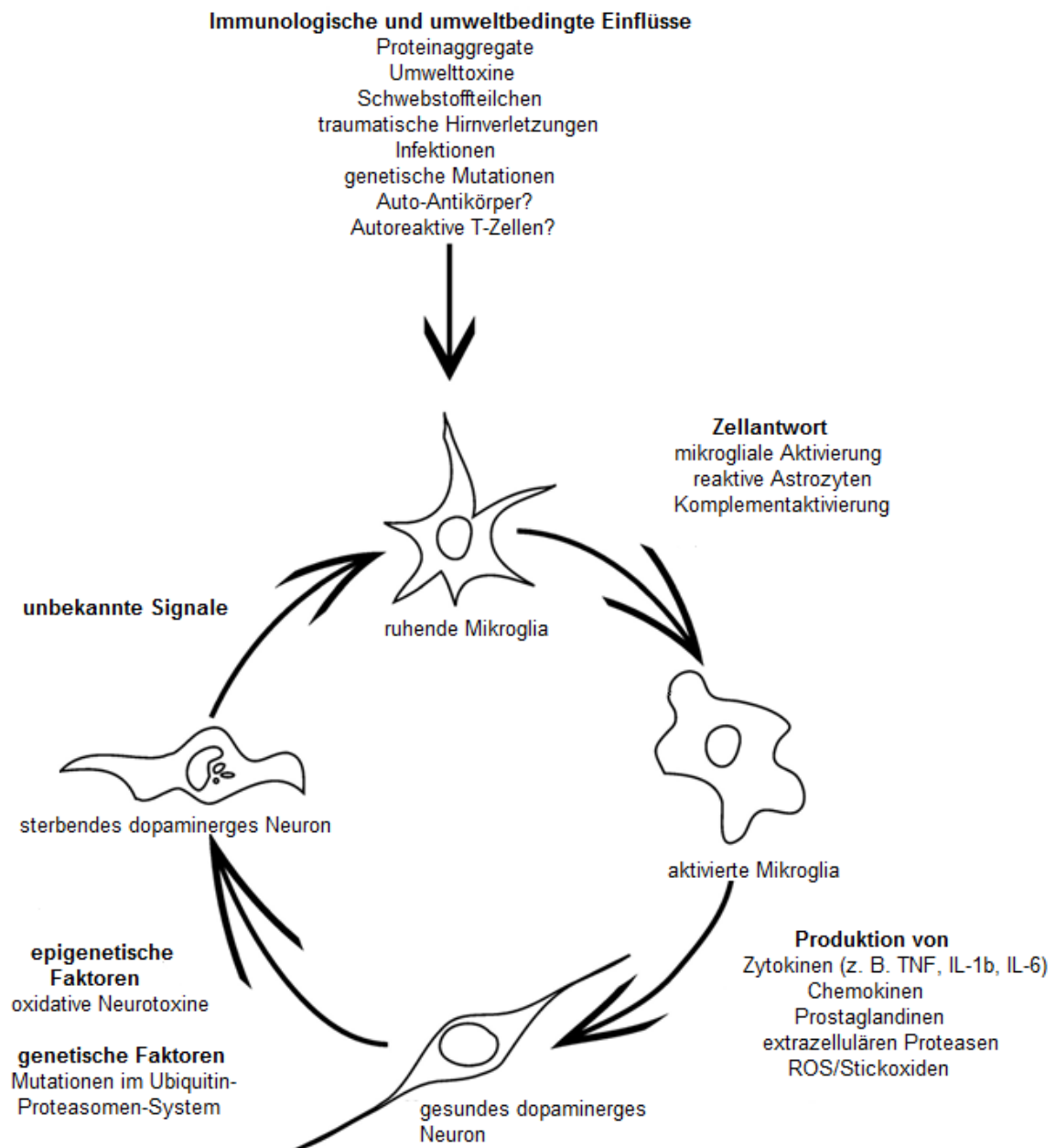
Auch extrazelluläre Protein-Aggregate spielen eine Rolle in der Pathogenese des IPS (Tansey et al. 2007) und lassen Assoziationen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen vermuten. Beispielsweise kommt es bei der Aktivierung von Mikroglia zur Expression von Amyloid-Vorläuferprotein, welches in der Pathogenese der Demenz vom Alzheimer-Typ eine Rolle spielt (Kreutzberg 1996). Insbesondere das Protein Alpha-Synuclein jedoch spielt eine Rolle in der Pathogenese des Parkinson-Syndroms und wurde bei Überexpression (Ibanez et al. 2004) und Mutation (Polymeropoulos et al. 1997) mit autosomal-dominanten Parkinson-Syndromen assoziiert.

Das Protein hat in extrazellulär aggregierter Form die Fähigkeit, stimulierend auf Mikroglia zu wirken und so Entzündungsreaktionen zu unterhalten (Roodveldt et al. 2008, Zhang et al. 2005). Neuere Untersuchungen suggerieren, dass Alpha-Synuclein in seiner physiologischen Form möglicherweise eine inhibierende Wirkung auf Mikroglia ausübt (Xiao et al. 2014). So können Defekte des Proteins inflammatorische Reaktionen im ZNS

begünstigen. Ebenso könnte, durch Freisetzung des Alpha-Synuclein bei einer Schädigung dopaminergischer Neurone, das Protein proinflammatorische Effekte vermitteln (Zhang et al. 2005). Auch andere Arbeitsgruppen assoziierten das Alpha-Synuclein mit mikroglialer Aktivierung, oxidativem Stress, Neuroinflammation und dopaminergem Zelltod (Saunders et al. 2012).

Auch wenn die für die Schädigung ursächlichen Faktoren beim IPS im Einzelnen nicht bekannt sind, konnten in den meisten Fällen protrahierte Entzündungsreaktionen nachgewiesen werden (McGeer und McGeer 2008). Zur Unterhaltung der Entzündungsreaktion könnten neben fehlkonfigurierten Proteinen beispielsweise auch Chemotaxine geschädigter Neuronen oder Signale apoptotischer Zellen beitragen (Cicchetti et al. 2002, Kreutzberg 1996, Wyss-Coray und Mucke 2002), es wird daher von einer Dysregulation der Kontrollmechanismen über Entzündungsvorgänge beim IPS ausgegangen (Tansey et al. 2007). Die folgende Abbildung (Abb.3) veranschaulicht, wie ein zentraler Entzündungsprozess initiiert und unterhalten werden, sowie im Verlauf zu einer Neurodegeneration führen könnte.

Abbildung 3: Mikrogliale Aktivierung und Interaktion zwischen Mikroglia und dopaminergen Neuronen zur Unterhaltung eines neurodegenerativen Prozesses (mod. nach Tansey et al. 2007)



1.2.2.1.2 Zytokine und Entzündungspromotoren

Als Zytokine werden verschiedene Peptide bezeichnet, die an Zellfunktionen (beispielsweise Wachstums- und Differenzierungsvorgängen, Zellteilung, Zellinteraktionen und Entzündungsvorgängen) beteiligt sind (Hirsch et al. 1998, Mogi et

al. 1994a). Es existieren unter diesen auch neurotrophe Faktoren und Zytokine können unter bestimmten Umständen durchaus neuroprotektiv wirken (Hirsch et al. ebenda). Es fanden sich Hinweise, dass einige Zytokine die Permeabilität (IL-2, IL-6, TNF- α) der BHS und die Vasomotorik (IL-6, TNF- α) der Hirngefäße beeinflussen können (Saija et al. 1995). Die Sekretion von Interleukinen (IL-1 β , IL-6), Wachstumsfaktoren, Interferonen (IFN- γ) und TNF- α erfolgt im ZNS insbesondere durch aktivierte Gliazellen (Hirsch et al. 1998, McGeer et al. 2002, Mogi et al. 1994a, Mogi et al. 1994b), welche beim IPS in großer Zahl nachweisbar sind (McGeer et al. 1988b). Bei Patienten mit IPS fanden sich im Vergleich zu Gesunden die Spiegel diverser proinflammatorischer Zytokine in der SN entsprechend erhöht (Hirsch et al. 1998) sowie auch die Genexpression dieser Zytokine verstärkt (Duke et al. 2007). Insbesondere in Arealen mit einer ausgeprägten Depletion dopaminerg Neurone waren die Zytokine vermehrt nachweisbar (Hirsch et al. 1998). Es soll daher im Folgenden die Bedeutung einiger Zytokine für die Pathogenese des IPS in Bezug auf ihren potenziellen Beitrag zur Neuroinflammation erläutert werden.

1.2.2.1.3 TNF-alpha

TNF- α ist ein Polypeptid. Es ist ein wichtiges Zytokin in Signalkaskaden des Immunsystems und kann zytotoxische und immunstimulierende Effekte vermitteln (Hirsch et al. 1998, Mogi et al. 1994a). Im ZNS erfolgt seine Bildung vornehmlich durch Mikroglia und Astrozyten. Beim IPS fand sich eine vermehrte Expression von TNF- α an Gliazellen in der SN – insbesondere in Arealen mit degenerierten Nervenzellen (Hirsch et al. ebenda) – als Hinweis auf eine Beteiligung des Zytokins an der Neurodegeneration beim IPS. Auch im Striatum und im Liquor waren beim IPS hohe Spiegel dieses Zytokins nachweisbar (Mogi et al. 1994b). Erhöhte TNF- α -Spiegel im Blut hingegen waren nicht mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für das IPS assoziiert, sodass eine lokale Synthese des TNF- α im ZNS angenommen wird (Chen et al. 2008). TNF- α kann auf verschiedenen Wegen potenziell zytotoxisch auf dopaminerge Neurone wirken (Hirsch et al. 1998). Das Zytokin kann beispielsweise über verschiedene intrazelluläre Kaskaden Apoptosevorgänge initiieren oder über seine Wirkung an Mitochondrien und an der NADPH-Oxidase die Radikalbildung fördern, eine Verminderung der endogenen antioxidativen Substanzen bedingen und so oxidativen Stress vermitteln (Fernandez-Checa et al. 1997, Hunot et al. 1997, Tansey et al. 2007, Vaux und Strasser 1996). Am Tiermodell konnte durch selektive Blockade von TNF- α in der Frühphase nach Intoxikationen mit Hydroxydopamin oder Lipopolysaccharid ein Rückgang des toxinbedingten dopaminergen Zellverlustes demonstriert werden (Barnum et al. 2014,

McCoy et al. 2006). Dies stützt die These, dass TNF- α als Signalmolekül beim IPS an der Vermittlung inflammatorischer, neurotoxischer Effekte beteiligt ist.

1.2.2.1.4 Interleukine

Auch für verschiedene Interleukine (IL) fanden sich im Striatum (IL-1 β , IL-6), der SN (IL-1 β) und im Liquor (IL-1 β , IL-6) beim IPS erhöhte Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Blum-Degen et al. 1995, Hirsch et al. 1998, Mogi et al. 1994a). Bei genetischen Polymorphismen des IL-1 β fand man Assoziationen zum IPS (McGeer et al. 2002) und auch toxin-bedingte Parkinson-Syndrome (z. B. durch Lipopolysaccharid (LPS) und MPTP) gingen mit postexpositionell erhöhten Interleukin-Spiegeln (IL-1 β , IL-6, IL-1 α) in den Hirnzellen sowie im Liquor einher und führten zu Apoptosevorgängen in der SN (Arimoto et al. 2007, Esposito et al. 2007, McGeer und McGeer 2004, McGeer et al. 2001). Ähnlich wie für TNF- α konnte durch Hemmung der Zytokin-Synthese ein neuroprotektiver Effekt nach Administration von LPS im Tiermodell des IPS erzielt werden. Es zeigte sich hierbei eine Reduktion der Zahl aktivierter Mikroglia und des dopaminergen Zelltodes (Arimoto et al. 2007). In Untersuchungen des peripheren Blutes fand man außerdem heraus, dass höhere IL-6-Spiegel im Blutplasma mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS einhergingen (Chen et al. 2008). All dies führte zu der Vermutung, dass auch Interleukine beim IPS proinflammatorische, neurotoxische Effekte vermitteln. Es werden hierbei verschiedene Wirkungsmechanismen diskutiert (Hirsch et al. 1998). Beispielsweise bewirkt IL-1 die Formation von Radikalen durch Arachidonsäure-Freisetzung (Dinarello 1991) und eine Verstärkung der Stickoxid-Produktion über die NO (Stickstoffmonoxid)-Synthase (Beasley et al. 1991).

1.2.2.1.5 Interferon

Interferon- γ (IFN- γ) gehört ebenfalls zur Gruppe der proinflammatorischen Zytokine. Auch für IFN- γ wurden eine vermehrte Expression in der SN (Hirsch et al. 1998) sowie erhöhte Spiegel im Blutplasma beim IPS beschrieben (Mount et al. 2007). Seine Synthese im ZNS erfolgt vornehmlich durch Lymphozyten und Mikroglia (Hirsch et al. 1998). Es kann, in Analogie zu den Interleukinen, die Produktion von Stickoxiden stimulieren (Hirsch et al. 1998) sowie die mikrogliale Aktivierung regulieren (Mount et al. 2007) und über diese Mechanismen Zytotoxizität gegen dopaminerge Neurone vermitteln. Ähnlich den im Vorfeld betrachteten Zytokinen waren auch nach Eliminierung von Interferon am

Tiermodell neuroprotektive Effekte in Bezug auf eine toxin-vermittelte dopaminerge Schädigung zu beobachten (Mount et al. 2007).

Die genannten Sachverhalte zeigen auf, dass so genannte proinflammatorische Zytokine die Fähigkeit besitzen, inflammatorische Reaktionen zu vermitteln und zu unterhalten, welche die Degeneration dopaminerger Neurone zur Folge haben können und als gemeinsamer Endmechanismus verschiedener exogener Toxine wirken können (Tansey et al. 2007). Typische Mechanismen sind dabei die Produktion von Stickoxiden, die Dysregulation der Eisen- und Kalzium-Homöostase der Zellen sowie die Induktion der Apoptose und anderer Formen des programmierten Zelltods (Hirsch et al. 1998, Tansey et al. 2007). Ein indirekter Einfluss der Zytokine auf Inflammationen des ZNS geschieht zusätzlich über eine Steigerung des zerebralen Blutflusses (am ehesten NO-vermittelt) und eine Erhöhung der Permeabilität der BHS (Saija et al. 1995) und somit über eine Förderung der Invasion peripherer Entzündungszellen und -moleküle in das ZNS.

1.2.2.2 Periphere Biomarker der Neuroinflammation

1.2.2.2.1 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zur Proteinfamilie der Pentraxine und ist ein kalzium-abhängiges Plasmaprotein. Es gilt als einer der bedeutendsten Analyte in Bezug auf die Quantifizierung von Entzündungsreaktionen, Infektionen und Gewebsuntergang (Ischämie) im vitalen Organismus (Pepys und Hirschfield 2003). Auch Traumata und Neurodegeneration können die CRP-Produktion unterhalten (Song et al. 2009). Das unspezifische Akute-Phase-Protein wird hauptsächlich in Hepatozyten synthetisiert und seine Produktion wird durch proinflammatorische Zytokine (z. B. Interleukin-6 (IL-6)) getriggert, welche im Bereich der geschädigten Strukturen gebildet werden (Pepys und Hirschfield 2003, Pradhan et al. 2001). Neben dieser Quelle ist eine autochthone CRP-Produktion durch Zellen des ZNS wie Neurone und Gliazellen, insbesondere Mikroglia, beschrieben (Juma et al. 2011, Yasojima et al. 2000). Die Bestimmung der Serumkonzentration des CRP liefert, dank ihrer direkten Abhängigkeit von der aktuellen Syntheserate und der konstanten Lebensdauer des Proteins, sehr sensitiv Informationen über die Aktivität des pathologischen Prozesses, welcher die Produktion unterhält (Pepys und Hirschfield 2003, Vigushin et al. 1993). Die Messung des CRP-Spiegels erfolgt rasch und in standardisierter Weise. Sie ist daher gut reproduzierbar, was die weit verbreitete Anwendung in der klinischen Medizin begründet. Der basale CRP-Spiegel im Serum eines Individuums zeigt sich relativ konstant, innerhalb einer Population ist jedoch eine mehr oder weniger starke Streuung im Bereich der Normwerte möglich. Dies deutet

darauf hin, dass die Rate der basalen CRP-Produktion möglicherweise genetisch bedingt ist (Pepys und Hirschfield 2003). Im Alter sind oft leichte Anstiege der Basalwerte zu verzeichnen (Pepys und Hirschfield, ebenda). Die physiologischen Funktionen des CRP sind komplex. Es vermag verschiedene Liganden, wie beispielsweise Plasmaproteine oder Lipide, aber auch apoptotische Zellen oder Zellen mit geschädigten Membranen zu binden (Gershov et al. 2000, Pepys et al. 1985, Volanakis und Wirtz 1979). CRP kann außerdem antikörper-unabhängig das Komplementsystem (vgl. Kap. 1.2.2.2.3) aktivieren (McGeer und McGeer 2004, Yasojima et al. 2000) und auf diese Weise eine Immunantwort des Organismus verstärken, aber auch potenziell gegen körpereigene Zellen wirken, indem es als Chemotaxin agiert (Yeh 2005). Es kann des Weiteren an Zellen des mononukleär-phagozytären Systems (z. B. die Mikroglia des ZNS) binden und deren Funktion modulieren (Ballou und Lozanski 1992). *In vitro* vermag das Protein dabei rasch und mit dosisabhängigem Effekt die Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α , IL-6 und IL-1 β , zu induzieren (Ballou und Lozanski ebenda). Durch eine Induktion von endothelialen Adhäsionsmolekülen, beispielsweise VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), kann das CRP die Diapedese von Leukozyten ins Gewebe fördern (Yeh 2005). Aus den genannten Eigenschaften ergibt sich die Fähigkeit dieses Proteins, eine Aggravation bereits bestehender Gewebeschädigung herbeizuführen (Pepys und Hirschfield 2003), und damit eine hohe proinflammatorische Potenz des CRP.

Auch ein inflammatorischer Vorgang im ZNS kann sich in einem Anstieg peripherer Entzündungsmarker widerspiegeln. Es ist sowohl belegt, dass periphere Proteine die BHS überwinden können (Banks und Kastin 1996), als auch, dass die Durchlässigkeit der BHS für verschiedene Biomoleküle mit steigenden Spiegeln peripherer, entzündungs-assoziierten Proteine - insbesondere IL-6 - zunimmt (Saija et al. 1995).

1.2.2.2.2 Verhalten des CRP-Spiegels beim IPS

Analog zur mikroglialen Aktivierung konnte am Tiermodell des IPS bei MPTP-induzierter Schädigung ein Anstieg der Akute-Phase-Proteine verzeichnet werden (De Pablos et al. 2009). Mehr noch fand sich eine Erhöhung des CRP-Spiegels im Blutserum, die vornehmlich in der Phase unmittelbar nach der Schädigung nachweisbar war (De Pablos et al. ebenda). Durch weitere Arbeitsgruppen konnte das Vorliegen erhöhter CRP-Werte im Serum auch bei IPS-Patienten bestätigt werden (Andican et al. 2012, Song et al. 2011, Song et al. 2009). Eine Assoziation der CRP-Werte zur motorischen Krankheitsschwere war nicht nachweisbar (Song et al. 2009).

Vor allem unmittelbar nach der Diagnosestellung und vor einer medikamentösen Therapie des IPS fanden sich erhöhte CRP-Spiegel im Serum und eine Korrelation dieser mit einem erhöhten IPS-Risiko wurde konstatiert (Song et al. 2011). Andere Arbeitsgruppen konnten diese Beobachtungen nicht bestätigen und fanden keine signifikante Korrelation erhöhter CRP-Spiegel mit einem erhöhten IPS-Risiko – jedoch eine Korrelation zwischen den IL-6-Spiegeln im Plasma und dem IPS-Risiko (Chen et al. 2008). Auch neuropathologisch war in der SN beim IPS das CRP vermehrt nachweisbar (McGeer und McGeer 2004).

Lindqvist et al. wiesen erhöhte CRP-Spiegel im Liquor bei IPS-Patienten nach, die zusätzlich an einer Demenz erkrankt waren (Lindqvist et al. 2013). Es fand sich hier eine positive Korrelation des CRP-Spiegels im Liquor mit der allgemeinen Krankheitsschwere, dem Grad der motorischen Einschränkung und auch der Krankheitsdauer. Weitere inflammatorische Marker im Liquor zeigten sich korrelierend mit dem Schweregrad nicht-motorischer Symptome (Depression, Fatigue und kognitive Einschränkungen) (Lindqvist et al. ebenda). Andere Arbeitsgruppen konnten eine Assoziation erhöhter CRP-Spiegel nur zur Depression beim IPS bestätigen; eine Korrelation zur Krankheitsschwere oder -dauer fand sich nicht (Hassin-Baer et al. 2011). Des Weiteren wurde eine starke Korrelation der CRP-Spiegel im Liquor zu den CRP-Spiegeln im Serum konstatiert (Lindqvist et al. 2013).

1.2.2.2.3 Komplementsystem

Das Komplementsystem ist ein System verschiedener Plasma- und Zellmembran-Proteine. Die Hauptfunktion dieser Proteine ist es, an Pathogene zu binden und deren Zerstörung zu vermitteln (Bohana-Kashtan et al. 2004). Es gehört zu den entwicklungsbiologisch frühen Abwehrsystemen der Wirbeltiere und kann durch eine Vielzahl von Molekülen (z. B. auch CRP) aktiviert werden (McGeer und McGeer 2004). Durch Aktivierung des Komplementsystems kommt es zur Bildung von Molekülen, welche Entzündungsreaktionen im Körper fördern, Pathogene zerstören und den Zelltod der von ihnen besetzten Zellen herbeiführen. Hierbei können nicht nur pathogene Organismen, sondern auch intakte Zellen der Zellzerstörung zum Opfer fallen (McGeer und McGeer ebenda). Neben diesen Effekten spielen die Komplement-Faktoren eine Rolle in der Aktivierung von B- und T-Lymphozyten, in der Chemotaxis und in Bezug auf Apoptose-Vorgänge (Bohana-Kashtan et al. 2004). In der SN beim IPS fanden sich im Vergleich zu gesunden Individuen Proteine des Komplementsystems in großer Zahl, gebunden an Gliazellen und in den Lewy-Körperchen (Yamada et al. 1990, Yamada et al. 1992).

Diesem wird unter anderem die Fähigkeit zugesprochen, die Gliazellen immunologisch zu aktivieren (Yamada et al. 1990). Defazio et al. zeigten, dass durch einen Transfer des Serums von IPS-Patienten in Zellkulturen dopaminerger Neurone eine Reduktion der neuronalen Funktion und der Lebensfähigkeit der Nervenzellen hervorgerufen werden kann (Defazio et al. 1994). Diese Effekte wurden nur in Anwesenheit von Komplementfaktoren beobachtet (Defazio et al. ebenda). Ein Beitrag zum Pathomechanismus der Neuroinflammation ist daher ebenfalls für das Komplementsystem denkbar.

1.2.2.2.4 Immunglobuline

Ebenfalls Teil der humoralen Immunantwort des Körpers sind Antikörper, auch Immunglobuline genannt. Durch ein spezifisches Antigen kann die Aktivierung eines B-Lymphozyten (vgl. Kap. 1.2.2.2.5.1) zur Plasmazelle erfolgen. Diese ist dann befähigt, den entsprechenden Antikörper zu sezernieren und an ihrer Oberfläche zu exprimieren (Schiebler und Korf 2007a). Die Hauptaufgaben der Antikörper liegen in der Bindung von Pathogenen, der Veränderung von deren Oberflächenstruktur (Opsonisierung) sowie der Aktivierung des Komplementsystems und der Induktion der zellvermittelten Abwehr (Ansorge 2007). Man unterscheidet verschiedene Antikörperklassen nach ihrem Aufbau und ihrer Funktion im Organismus. IgM (Immunglobulin M) ist das Antigen, welches das Komplementsystem am stärksten aktiviert. Es wird unmittelbar nach dem Erstkontakt mit einem Antigen gebildet. Zur Neutralisierung von Bakterien-Toxinen und Opsonisierung von Mikroorganismen dient vor allem IgG (Immunglobulin G). Dieses wird in vier weitere Subklassen unterteilt (IgG1-4) und kann über Fc-Rezeptoren monozytäre Phagozytose vermitteln (Fc- γ -Rezeptor) oder neutrophile Granulozyten binden und aktivieren (Fc- α -Rezeptor). Während IgA (Immunglobulin A) vor allem als sekretorisches Abwehrprotein im Bereich der Schleimhäute agiert, ist über die Funktion des IgD (Immunglobulin D) kaum etwas bekannt. IgE (Immunglobulin E) fungiert in der parasitären Abwehr und vermittelt unter anderem allergische Reaktionen nach Antigenkontakt über eine Aktivierung von Mastzellen (Ansorge ebenda). Die verschiedenen Antikörperklassen können also auf unterschiedliche Weise das Immunsystem aktivieren: beispielsweise über die Aktivierung des Komplementsystems (IgM, IgG3, IgG1), Opsonisierung einer antigenen Substanz (IgG1, IgG3) sowie über die Vermittlung antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (IgG1, IgG3) und so potenziell auch gegen körpereigene Antigene wirken (Orr et al. 2005).

1.2.2.2.4.1 Bedeutung der Antikörper beim IPS

Neben dem Nachweis von Komplementfaktoren (Yamada et al. 1992), CD-8-positiven Lymphozyten (Brochard et al. 2009) und aktivierten Mikroglia in der SN (McGeer et al. 1988a) von Parkinson-Patienten fanden sich außerdem IgG-Antikörper auf den dopaminergen Neuronen des Kerngebietes (Orr et al. 2005). Der Anteil der IgG-besetzten Neurone korrelierte negativ mit dem Grad des Zellverlustes in der SN und positiv mit der Anzahl aktivierter Mikroglia (Orr et al. ebenda). An den umgebenden Mikroglia und Leukozyten fanden sich ebenfalls IgG-Rezeptoren, passend zu einer durch IgG-getriggerten Reaktion der Gliazellen gegen dopaminerge Neurone (Orr et al. ebenda). Eine Aktivierung solcher Rezeptoren kann verschiedene zytotoxische Mechanismen auslösen, wie etwa Phagozytose der Zielzellen, zellulär vermittelte Zytotoxizität oder die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Sauerstoffradikalen (Ulvestad et al. 1994). Auch die Aktivierung des Komplementsystems kann, im Rahmen der Opsonisierung der Zelle durch IgG1-Antikörper, an einer Immunreaktion gegen dopaminerge Neurone beteiligt sein (Hughes et al. 2004, Orr et al. 2005). Das Antigen, das eine Bindung des IgG an dopaminerge Neurone auslöst, konnte bisher nicht ermittelt werden. Es wurde jedoch festgestellt, dass im Bereich der IgG-Bindung auch Alpha-Synuclein anzutreffen war (Orr et al. ebenda). Ob die IgG-Bindung an dopaminerge Neuronen einen essenziellen Pathomechanismus darstellt oder im Rahmen einer Reaktion des Körpers auf neuronalen Zelltod stattfindet, ist letztlich nicht vollkommen klar. Die Bindung von IgG sowohl an geschädigten als auch intakten Neuronen (Orr et al. ebenda) sowie die Übertragbarkeit der immunvermittelten Neurodegeneration auf Tiermodelle (He et al. 2002) sprechen jedoch eher für eine pathogenetische Relevanz der Antikörper-Bindung für das IPS.

Es fanden sich ebenfalls Hinweise für das Vorliegen von autoreaktiven anti-Melanin-Antikörpern, gerichtet gegen Katecholamin-Derivate des Melanins, im Serum von Parkinson-Erkrankten (Double et al. 2009). Ihr Nachweis war negativ korreliert mit der Krankheitsdauer, für eine Bedeutung der Antikörper vor allem in der Frühphase der Erkrankung oder aber bei dem IPS mit spätem Erkrankungsbeginn argumentierend. Wie es zur Bildung dieser Antikörper kommt, ist auch hier unklar. Eine mögliche Erklärung ist die Antikörper-Bildung nach Freisetzung des Neuromelanins aus geschädigten Neuronen (Orr et al. 2002), aber auch eine primäre Auto-Antikörper-Bildung ist denkbar.

1.2.2.2.5 Blutbild-Parameter

Das periphere Blut besteht aus verschiedensten Zellpopulationen, von denen hier nur ein Teil beleuchtet werden soll.

1.2.2.2.5.1 Leukozyten

Als Leukozyten bezeichnet man die weißen Blutkörperchen, die vornehmlich der Infekt- und Fremdkörperabwehr dienen. Beim gesunden Erwachsenen liegen die Durchschnittswerte im Blut um $5000-10.000 \times 10^9/l$ (Schiebler und Korf 2007b). Diese Werte sind physiologischen Schwankungen unterworfen. Verschiedene Erkrankungen können den Wert der Leukozytenzahl anheben (Leukozytose) oder herabsetzen (Leukopenie). So kann beispielsweise eine Leukozytose im Rahmen von Entzündungsvorgängen oder Neoplasien auftreten. Zu den Leukozyten gehören die Granulozyten (neutrophile, basophile, eosinophile), die Monozyten und Makrophagen sowie die Lymphozyten (T- Lymphozyten, B- Lymphozyten, Non-T-non-B-Lymphozyten). Mitunter kommt es zu Verschiebungen der Subpopulations-Anteile, beispielsweise tritt bei inflammatorischen Reaktionen eine Verschiebung der granulozytären Subpopulation auf – mit einem vermehrten Vorliegen jugendlicher Formen. Dies bezeichnet man als Linksverschiebung (Schiebler und Korf 2007b). Die Leukozyten besitzen, je nach Subpopulation, verschiedenste Funktionen in der Immunabwehr. Die Granulozyten beispielsweise sind befähigt zur Sekretion von Entzündungsmediatoren und Chemotaxis, zur Lyse von Fremdorganismen und -zellen sowie zur Phagozytose. Monozyten spielen eine wichtige Rolle in der Antigen-Präsentation und sind ebenfalls phagozytotisch tätig (Schiebler und Korf 2007b). Die Lymphozyten sind Zellen des spezifischen Abwehrsystems, sie werden unterschieden in B- und T- sowie Non-B-non-T-Lymphozyten. Die B-Zellen dienen der Produktion von Antikörpern und haben eine Funktion als immunologisches Gedächtnis. Bei den T-Zellen unterscheidet man wiederum verschiedene Unterarten, die der Antigen-Erkennung, der Zerstörung von geschädigten oder fremdprotein-exprimierenden Zellen (zytotoxische T-Zellen mit CD8-Expression) sowie der Regulation der Immunantwort (T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen mit CD4-Expression) und der Aufrechterhaltung des immunologischen Gedächtnisses (T-Gedächtniszellen) dienen (Schiebler und Korf 2007a). Weitere Unterarten der Lymphozyten, wie beispielsweise Effektor-Gedächtnis-Zellen mit CD4-Expression, wurden beschrieben (Brochard et al. 2009, Saunders et al. 2012), aber werden im Rahmen dieser Arbeit nicht näher betrachtet.

Auch die im ZNS bedeutsamen Mikroglia (vgl. Kap. 1.2.2.1.1) gehören ursprünglich zu den Zellen des blutbildenden Systems und entsprechen Monozyten, welche während der

Entwicklung in das ZNS eingewandert sind (Hickey 2001, Wyss-Coray und Mucke 2002). Innerhalb der Population der Leukozyten spielen in der spezialisierten Immunabwehr insbesondere die Lymphozyten eine Rolle. Das ZNS ist zwar durch das Vorhandensein der BHS eine immunologisch privilegierte Umgebung, aber auch beim gesunden Erwachsenen kommen Abwehrzellen des peripheren Blutes (z. B. Leukozyten) in geringer Zahl im ZNS vor und können unter gewissen Umständen die intakte BHS vermehrt überwinden (Hickey 2001, Wyss-Coray und Mucke 2002). Findet eine Aktivierung der T- oder B-Lymphozyten, welche gegen ein spezifisches Antigen gerichtet sind, statt, so können diese Zellen in das ZNS eindringen, ihr Antigen suchen und im Falle des Antigen-Kontaktes eine lokale Entzündungsreaktion mit weiterer Akkumulation von Entzündungszellen (T-Lymphozyten) oder eine Antikörper-Produktion (B-Lymphozyten) in Gang setzen (Hickey 2001, Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999). Eine Aktivierung der Lymphozyten mit verstärktem Übertritt in das ZNS erfolgt zum Beispiel bei Entzündungen, Infektionen oder Gewebsschäden im Körper, beispielsweise auch beim neuronalen Zelltod (Hickey ebenda). Insbesondere kann im Rahmen einer starken allgemeinen Immunreaktion – auch ohne primäre ZNS-Beteiligung – eine Aktivierung der Lymphozyten und damit erhöhte Lymphozyten-Migration in das ZNS stattfinden (Hickey und Kimura 1987). Die Migration der Zellen über die BHS wird unter anderem begünstigt durch die zytokin-vermittelte Beeinflussung des Endothels der BHS (Hickey 2001). Neben den Funktionen in der Abwehr besitzen die Lymphozyten, insbesondere die T-Zellen, möglicherweise weitere trophische Eigenschaften, welche für die ungestörte Funktion des ZNS notwendig sind (Hickey ebenda).

1.2.2.2.5.2 Bedeutung der Leukozyten beim IPS

Bei IPS-Patienten konnten verschiedene Arbeitsgruppen eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl in der SN im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen (Brochard et al. 2009, Miklossy et al. 2006). Auffällig war eine Akkumulation von T-Zellen in den geschädigten Arealen, insbesondere fanden sich hier Ansammlungen von CD4- und CD8-positiven Lymphozyten (Brochard et al. 2009). Eine Infiltration durch B-Lymphozyten oder andere Lymphozyten-Subpopulationen wurde neuropathologisch nicht beobachtet (Brochard et al. 2009, Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999). Die Anhäufungen dieser Lymphozyten fanden sich vornehmlich in der Nähe geschädigter dopaminergischer Neurone; In bereits depigmentierten oder in nicht von der Neurodegeneration betroffenen Arealen waren jedoch kaum Lymphozyten nachweisbar (Brochard et al. 2009). Es ist daher anzunehmen, dass die infiltrierenden Leukozyten eine gewisse Selektivität für die SN aufweisen.

Auch am Tiermodell des IPS mit MPTP-induzierter Schädigung war ein Anstieg der T-Lymphozyten-Zahlen in den geschädigten Regionen mit dopaminergem Neurodegeneration (SN und Striatum) zu verzeichnen (Brochard et al. 2009, Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999). Mehr noch ließ sich eine Attenuierung des dopaminergen Zelltodes nach Entfernung der CD4-positiven Zellen am Mausmodell demonstrieren (Brochard et al. ebenda), bei Entfernung der CD8-positiven Zellen ließ sich dieser Effekt nicht nachweisen. Es wurde daher der Verdacht geäußert, dass die neuronale Schädigung vornehmlich durch CD4-positive Zellen vermittelt wird, obwohl die Mehrheit der infiltrierenden Zellen eine CD8-Positivität aufweist (Brochard et al. 2009, Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999).

Interessant ist ebenfalls die Beobachtung des gemeinsamen Auftretens der Lymphozyteninfiltration und einer mikroglialen Aktivierung in den geschädigten nigralen Arealen (Kurkowska-Jastrzebska et al. 1999). Als Ursprung der Lymphozyten-Akkumulation in der SN wird eine Rekrutierung der Leukozyten aus dem peripheren Blut in das ZNS angenommen (Brochard et al. 2009). Was die Akkumulation genau bedingt, ist bisher unklar - insgesamt wird jedoch von einem Entzündungsprozess mit vermehrter Aktivierung der Lymphozyten, zytokin-vermittelter Permeabilitätserhöhung der BHS und konsekutiver Invasion peripherer Leukozyten in das ZNS ausgegangen. Einige Autoren (Brochard et al. ebenda) sehen die T-Zell-Infiltration als einen sekundären Prozess im Rahmen der mikroglialen Aktivierung an. Mikroglia könnten mittels der durch sie produzierten Zytokine eine Chemotaxis der Leukozyten anstoßen. Zum anderen ist eine periphere Aktivierung von Lymphozyten und anschließende Migration zum Antigen denkbar. Als Neo-Antigene (Saunders et al. 2012), die eine solche T-Zell-Aktivierung auslösen könnten, kommen verschiedene Moleküle in Frage. Einige Publikationen beschreiben beispielsweise ein peripher nachweisbares, modifiziertes Alpha-Synuclein, welches als Aktivator für T-Zellen fungieren und deren Migration zur SN anstoßen könnte; dies könnte eine lokale Entzündungsreaktion und Neurodegeneration zur Folge haben (Beach et al. 2010, Benner et al. 2008).

Auch eine zentrale Antigenexpression und Lymphozytenaktivierung käme als Ursache der Chemotaxis in Frage. Neurone selbst exprimieren jedoch unter normalen Umständen kein MHC-1-Antigen, mit dem sie zelleigene Proteine zur Erkennung durch T-Zellen an der Oberfläche präsentieren könnten (Neumann et al. 1995). Durch eine Schädigung des Neurons und konsekutive funktionelle Störung dessen kann aber potenziell eine Expression des MHC-1-Antigens an der Zelloberfläche ausgelöst werden (Neumann et al. ebenda). Über dieses Antigen kann eine direkte Interaktion zwischen dem Neuron und

zytotoxischen T-Zellen erfolgen. Bei Präsentation eines bestimmten zellulären Antigens durch ein solches, geschädigtes Neuron könnte die Erkennung des Antigens durch eine T-Zelle zytotoxische Effekte auslösen und die Neurodegeneration funktionell beeinträchtigter Neurone beschleunigen. Es wird diskutiert, dass neben dem klassischen Aktivierungsweg der Lymphozyten über das MHC-1-Antigen auch über andere Wege (u. a. Zell-Zell-Kontakte und Aktivierung alternativer Kaskaden, wie den Fas-Liganden-Aktivierungsweg) eine lymphozytäre Zytotoxizität induziert und so ein neuronaler Zelltod vermittelt werden könnte (Brochard et al. 2009). Auch eine Modifikation intrazerebraler Antigene durch Noxen könnte eine Erkennbarkeit durch T-Zellen und Auslösung einer Immunreaktion zur Folge haben (Brochard et al. ebenda).

Auch im peripheren Blut fanden sich Veränderungen der Leukozyten-Zahlen bei Parkinson-Patienten. Insgesamt war eine Verminderung der T-Lymphozyten-Zahl nachweisbar (Saunders et al. 2012). Einhergehend hiermit fanden sich eine Verschiebung der einzelnen T-Lymphozyten-Subpopulationen sowie eine Veränderung der Aktivitätszustände der Lymphozyten. Saunders et al. beschrieben eine verminderte Zahl der CD4-positiven Zellen, eine vermehrte Aktivierung und größere Zahl der Effektor-Gedächtnis-T-Zellen und eine Dysfunktion der regulatorischen T-Zellen beim IPS (Saunders et al. ebenda). Der Grad dieser Veränderungen korrelierte mit der motorischen Krankheitsschwere, aber nicht mit der Dauer der Erkrankung.

Auch andere Arbeitsgruppen beschrieben Veränderungen des Blutbildes beim IPS mit einer Verminderung der Zahl der T-Helfer-Zellen im Blut sowie einer Erhöhung des prozentualen Anteils an NK-Zellen, passend zu einer Migration der T-Zellen ins ZNS (Niwa et al. 2012). Die hier beobachteten Veränderungen der Subpopulationen korrelierten ebenfalls mit der motorischen Krankheitsschwere. Insgesamt wurden auch die beschriebenen Veränderungen im peripheren Blutbild als Ausdruck einer chronischen Aktivierung des Immunsystems gewertet.

Andere Autoren beschreiben eine Leukopenie im Rahmen des IPS als Ausdruck einer Systemerkrankung mit mitochondrialer Dysfunktion und konsekutiver Myelodepression (Yoshino et al. 1992). Diesbezüglich wurden auch für Mäuse mit Knock-out des Alpha-Synucleins Lymphopenien beschrieben, als Ausdruck der Rolle des Alpha-Synucleins in der späten Hämatopoese (Xiao et al. 2014) und mögliche Verbindung zwischen Blutbildveränderungen und dem IPS.

1.2.2.2.5.3 Erythrozyten

Als Erythrozyten werden die roten Blutkörperchen bezeichnet, deren Hauptfunktion im Sauerstoff-Transport zwischen den Geweben besteht. Die Normwerte für diese Zellpopulation beim Erwachsenen liegen zwischen $4,5\text{-}6 \times 10^{12}/\text{l}$ Blut; erhöhte Werte werden als Polyzythämie, erniedrigte Werte als Anämie bezeichnet (Schiebler und Korf 2007b). Eine der häufigsten Ursachen der Anämie ist der Eisenmangel (Powers und Buchanan 2014), jedoch kann es im Rahmen vieler Erkrankungen zu einer Anämie kommen. Insbesondere gehen viele chronische Erkrankungen mit einer Verminderung der Hämoglobin-Konzentration einher (Ferrucci et al. 2007). Das in den Erythrozyten vorkommende Hämoglobin ist zudem die größte Eisenquelle im menschlichen Körper (Costa-Mallen et al. 2008). Wird Hämoglobin frei, so wird es durch das Plasmaprotein Haptoglobin gebunden. Anschließend ist durch das Haptoglobin, welches als Transportprotein fungiert, ein Abtransport aus dem Blut und den Geweben möglich und das Hämoglobin kann dem Abbau zugeführt werden (Costa-Mallen et al. ebenda). Haptoglobin bietet so indirekt Schutz vor oxidativem Stress durch aus dem Hämoglobin freigesetztes, reaktives Eisen.

1.2.2.2.5.4 Bedeutung der Erythrozyten beim IPS

Die Arbeitsgruppe um Savica (Savica et al. 2009) fand bei Patienten mit Anämie ein erhöhtes IPS-Risiko. Hierbei waren anämie Episoden bereits ca. 20 Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome des IPS nachweisbar. Ferrucci et al. zeigten, dass insbesondere unter Patienten mit einer so genannten „ungeklärten Anämie“ eine erhöhte Prävalenz des Parkinson-Syndroms (33%) im Vergleich zu anderen Anämie-Formen (1-4%) besteht (Ferrucci et al. 2007). Im Gegensatz zu anderen Anämie-Formen (beispielsweise der Anämie im Rahmen chronischer Erkrankungen) fanden sich bei der „ungeklärten Anämie“ geringere Spiegel proinflammatorischer Zytokine, niedrigere CRP-Werte und niedrigere Leukozytenzahlen (insbesondere Lymphozytenzahlen) im peripheren Blut. Die Autoren betonten unter anderem, dass oxidativer Stress eine Ursache für sowohl die Anämie, als auch das IPS sein könnte (Ferrucci et al. ebenda). Es werden weitere Mechanismen für das komorbide Auftreten einer Anämie und des IPS diskutiert: Eine chronische zerebrale Hypoxie im Rahmen der Anämie könnte beispielsweise eine Neurodegeneration begünstigen (Atti et al. 2006, Savica et al. 2009) oder eine systemische mitochondriale Dysfunktion, welche neurodegenerative Prozesse und eine Myelosuppression verursacht, könnte beiden Erkrankungen zu Grunde liegen

(Savica et al. 2009, Yoshino et al. 1992). Logroscino et al. (Logroscino et al. 2006) beschrieben interessanterweise das gehäufte Auftreten eines IPS bei Männern, welche in der Anamnese häufig Blut spendeten und auch bei Kindern mit Eisenmangelzuständen konnte im Verlauf eine Dysfunktion des dopaminergen Systems beobachtet werden (Felt et al. 2006). Savica et al. äußerten diesbezüglich die Vermutung, dass auch eine Depletion der Eisenspeicher des Körpers mitverantwortlich für die Entwicklung einer dopaminergen Dysfunktion sein könne (Savica et al. 2009). Bei Parkinson-Patienten wurde außerdem die Häufung eines bestimmten genetischen Polymorphismus des Haptoglobins im Vergleich zu Gesunden beobachtet, welcher mit einer Prädisposition zum IPS assoziiert wurde (Costa-Mallen et al. 2008). Diese erhöhte Prädisposition wurde erklärt mit einer verminderten Fähigkeit des Proteins, freies Hämoglobin suffizient aus der Zirkulation zu entfernen und auf diese Weise antioxidativ zu wirken. Auch für das Alpha-Synuclein wird eine besondere Rolle in der späten Hämatopoese angenommen: Bei Alpha-Synuclein-Defizienz fand sich eine milde Anämie im Tiermodell, eine möglicherweise beeinträchtigte Hämatopoese beim IPS erklärend (Xiao et al. 2014).

1.2.2.2.6 Indirekte Hinweise für Neuroinflammation beim IPS durch Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)

Die Erzeugung von oxidativem Stress erfolgt bei der mikroglialen Aktivierung zum einen über die direkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, zum anderen über die Bildung von Arachidonsäure-Derivaten (u. a. Prostaglandine) über die Enzyme Zyklooxygenase (COX) und Lipoxygenase (LOX) (Tansey et al. 2007). Die entstehenden Prostaglandine wirken im Gewebe wiederum über eine vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, erhöhen aber auch die Sensibilität des Gewebes gegenüber den Radikalen durch Verringerung der intrazellulären Glutathion-Spiegel und Verstärkung der Lipidperoxidation (Tansey et al. ebenda). Für die Bedeutung insbesondere der Zyklooxygenase-2 (COX-2) in der Vermittlung oxidativer Schäden sprechen auch Untersuchungen, die nach Einwirkung von MPTP und Hydroxy-Dopamin durch Hemmung des Enzyms COX-2 eine Verringerung des dopaminergen Zellverlustes sowie eine Reduktion der mikroglialen Aktivierung (Feng et al. 2002, Sanchez-Pernaute et al. 2004) nachweisen konnten.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind analgetisch, antipyretisch und antiinflammatorisch agierende Medikamente, die auf die Isoenzyme der Zyklooxygenase wirken (Vane und Botting 1998). Zusätzlich werden den NSAR auch neuroprotektive Wirkungen durch Beeinflussung von verschiedenen zellulären Rezeptoren (z. B.

Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) und Transkriptionsfaktoren sowie durch Reduktion der Radikalbildung zugeschrieben (Esposito et al. 2007). *In vitro* zeigte sich eine dosisabhängige Eliminierung von Stickoxid- und Hydroxyl-Radikalen durch einige NSAR, ähnlich den reduktiven Eigenschaften des Glutathion (Asanuma et al. 2001, Kataoka et al. 1997). Klinische Untersuchungen belegten bei Langzeiteinnahme einiger NSAR (außer Acetylsalicylsäure) ein um etwa 45% geringeres Risiko, an einem IPS zu erkranken (Chen et al. 2003). Hierbei zeigte sich das Risiko umso niedriger, je länger die NSAR eingenommen wurden. Bei hohen applizierten Dosen wurden auch für Acetylsalicylsäure neuroprotektive Effekte beobachtet. Ein protektiver Effekt von Analgetika ohne antiinflammatorische Wirkkomponente (z. B. Acetaminophen) konnte nicht belegt werden (Chen et al. ebenda). Weitere Studien konnten ebenfalls protektive Effekte für die Einnahme von NSAR nachweisen (Chen et al. 2005, Esposito et al. 2007), in einigen Fällen zeigten sich diese jedoch auf bestimmte Bevölkerungsgruppen beschränkt (Hernan et al. 2006). Die genannten Wirkmechanismen der NSAR und ihre neuroprotektiven Effekte beim IPS unterstreichen die Bedeutung neuroinflammatorischer Prozesse für die Entwicklung eines IPS, dennoch konnten bis dato keine positiven Effekte von NSAR auf den Krankheitsverlauf nach Eintritt der Erkrankung demonstriert werden (Rees et al. 2011).

1.2.3 Korrelation von Stoffwechselparametern mit dem IPS

1.2.3.1 Diabetes und gestörte Glukosetoleranz (IGT)

1.2.3.1.1 Koinzidenz von Diabetes mellitus/IGT und dem IPS

Die Relation des Diabetes mellitus sowie der gestörten Glukose-Toleranz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom wurde in Studien bisher kontrovers diskutiert. Einige Autoren berichteten keine relevant erhöhte Prävalenz des IPS bei Diabetikern (Becker et al. 2008, Simon et al. 2007), andere ein vermindertes Auftreten des IPS bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Powers et al. 2006, Scigliano et al. 2006). Der Großteil der Daten deutet jedoch auf eine enge Korrelation der beiden Krankheitsbilder hin - mit einer erhöhten Prävalenz des IPS (ca. 35-40%) bei Diabetikern (Driver et al. 2008, Hu et al. 2007, Rugbjerg et al. 2009, Schernhammer et al. 2011, Sun et al. 2012, Xu et al. 2011). Es fand sich insbesondere eine gehäufte Manifestation des IPS bei Typ-2-Diabetikern mit frühem Erkrankungsbeginn (Hu et al. 2007) sowie bei Frauen und Männern mit insulinpflichtigem Diabetes (Rugbjerg et al. 2009, Schernhammer et al. 2011). Auch umgekehrt wurde eine erhöhte Prävalenz des Diabetes

mellitus bzw. einer gestörten Glukose-Toleranz bei Parkinson-Patienten berichtet (Boyd et al. 1971). Insbesondere um das Jahr der Diagnosestellung des IPS sowie einige Jahre davor fand sich eine erhöhte Inzidenz der Diabetes-Fälle (Driver et al. 2008). In einigen Fällen fand sich auch eine Assoziation zwischen einer langen Erkrankungsdauer an Diabetes (>10 Jahre) und dem gehäuften Auftreten eines IPS (Xu et al. 2011).

1.2.3.1.2 Pathogenetische Assoziationen zwischen Diabetes mellitus und dem IPS

Verschiedene Befunde suggerieren mögliche gemeinsame Pathomechanismen zwischen Diabetes mellitus und dem IPS: Studien belegen zum Teil die neuroprotektive Wirkung von Antidiabetika (z. B. Rosiglitazon) auf die dopaminerge Funktion (Schintu et al. 2009) oder zeigen positive Effekte von Dopamin-Agonisten auf die glykämische Kontrolle (Scranton und Cincotta 2010). Andere Arbeitsgruppen beschrieben eine gleichläufige Verminderung der Beta-Zell-Funktion des Pankreas und der dopaminergen Funktion in SN und Striatum im Tiermodell einer durch Fettzufuhr verstärkten, toxinvermittelten Neurodegeneration (Morris et al. 2010). Gestützt wird die Annahme ähnlicher Pathomechanismen auch durch Krankheitsmodelle, welche beispielsweise eine Koinzidenz der Erkrankungen im Rahmen von Gendefekten beschreiben. Bei der Acaeruloplasminämie, einem genetischen Defekt des Caeruloplasmins, der analog zum IPS (Berg et al. 2001a) zu einer Eisenakkumulation im ZNS und einem Defizit an dopaminergen Neuronen führt, zeigt sich in ca. 81% der Fälle auch eine diabetische Stoffwechsellage (Miyajima 1993).

Ebenfalls mit einer pathologischen Eisenakkumulation - hier jedoch im Parenchym des Pankreas - ist das Krankheitsbild der Hämochromatose assoziiert: es kommt dabei zu einer erhöhten Prävalenz des Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukose-Toleranz bei den Betroffenen (McClain et al. 2006). Analog dem IPS wurde auch für die Hämochromatose eine Korrelation zwischen der zellulären Eisenüberladung und der Insulinresistenz festgestellt und durch weitere Arbeitsgruppen bestätigt (Borel et al. 1993, Cooksey et al. 2010, Fernandez-Real et al. 2002, Salonen et al. 1998).

Auf subzellulärer Ebene zeigte sich beim Diabetes mellitus, analog zum IPS, dass eine Eisenüberladung in den Inselzellen zu mitochondrialer Schädigung durch oxidativen Stress mit einer vermehrten Bildung freier Radikale führte (Jouihan et al. 2008). Hier kam es vor allem zu einer Hemmung von metall-ion-abhängigen mitochondrialen Enzymen, welche für die Energiegewinnung und die Insulin-Sekretion eine tragende Rolle spielen. Parallelen diesbezüglich zeigen sich auch in der Stoffwechselfunktion der Betazellen des

Pankreas und der dopaminergen Neurone der SN: beide haben eine erhöhte Mitochondriendichte und -aktivität, welche essenziell für die Biosynthese des Insulins bzw. der Neurotransmitter sind und die jeweiligen Zellen vulnerabler für oxidativen Stress machen (MacDonald et al. 1994). Passend zur Relevanz einer zellulären Eisenüberladung publizierte eine Arbeitsgruppe eine deutliche Assoziation erhöhter Ferritin- und Transferrin-Spiegel sowie niedriger Eisen-Spiegel im Serum zu eingeschränkter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus Typ 2, eine pathogenetische Rolle des gestörten Eisenstoffwechsels auch für die glykämische Kontrolle suggerierend (Huth et al. 2015). Interessant ist auch die Beobachtung, dass in Studien Resektionen von bis zu 70% des Pankreas noch nicht in einer manifesten diabetischen Stoffwechsellage mündeten (Yasugi et al. 1976). Ähnliche Sachverhalte werden für das IPS beschrieben: auch hier zeigt sich erst bei einem Neuronenverlust von ca. 60-70% der Zellpopulation ein Auftreten von klinischen Symptomen der Erkrankung (Bernheimer et al. 1973).

Auch chronische inflammatorische Prozesse wurden sowohl mit dem IPS (Chen et al. 2008) als auch dem Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken assoziiert (Pradhan 2007). Beim Diabetes mellitus fanden sich, wie beim IPS, serologisch erhöhte Spiegel einiger Akute-Phase-Proteine (z. B. CRP, Fibrinogen), proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6) und der Leukozytenzahl als Zeichen einer Entzündungsreaktion (Frohlich et al. 2000, Kluppelholz et al. 2015, Pickup und Crook 1998, Pradhan 2007, Schmidt et al. 1999). Auch für den Diabetes mellitus wurde daher postuliert, dass möglicherweise eine extern stimulierte, protrahierte Entzündungsreaktion zu dessen Entwicklung beiträgt (Pickup und Crook 1998) – beispielsweise über die Induktion der Gluconeogenese (und damit eines Blutzuckeranstiegs) durch IL-6 und einen kompensatorischen Anstieg der Insulinproduktion (Stith und Luo 1994). In den Betazellen des Pankreas bei Diabetes mellitus zeigte sich außerdem ein erhöhter Ferritin-Gehalt, korrelierend mit einem erhöhten zellulären Eisenvorkommen und der Insulin-Resistenz (Fernandez-Real et al. 2002, Ford und Cogswell 1999); eine Assoziation des Ferritins mit inflammatorischen Prozessen wird auch in diesem Zusammenhang als möglich angesehen (Ford und Cogswell 1999, MacDonald et al. 1994).

Ein weiterer Aspekt, der gemeinsame pathogenetische Verbindungen aufzeigt, ist der Nachweis einer Expression von Insulinrezeptoren in der SN (Craft und Watson 2004, Unger et al. 1991), welche unter anderem eine Bedeutung für das Wachstum und die Differenzierung von Neuronen sowie die Katecholaminaufnahme und -freisetzung haben und vereinzelt neuroprotektive Effekte besitzen (Moroo et al. 1994). Die Rezeptoren

vermitteln außerdem einen zentralen Anreiz zur Nahrungsaufnahme bei fallenden Glukosespiegeln im Blut (Driver et al. 2008). Im Rahmen des IPS kann neuropathologisch ein Verlust dieser Rezeptoren in den verbliebenen dopaminergen Neurone nachgewiesen werden (Moroo et al. 1994). So wird beispielsweise auch eine zentral vermittelte, fehlende neurotrophische Stimulation durch den Rezeptoren-Verlust beim IPS diskutiert, welche die Entwicklung eines Diabetes mellitus begünstigen könnte (Moroo et al. ebenda).

1.2.3.2 BMI

Als Body-Mass-Index (BMI) wird das Verhältnis von Körpergewicht in Kilogramm zur quadrierten Körpergröße in Metern bezeichnet. Dieser stellt ein Maß für Übergewicht dar, wobei nach der WHO ein $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ als Übergewicht definiert wird (WHO 2004). Wie bereits erläutert, stellt die aktuelle Studienlage einen möglichen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen Diabetes mellitus und IPS heraus (vgl. Kap. 1.2.3.1). Im Rahmen des metabolischen Syndroms – einem Komplex von Komorbiditäten assoziiert mit der Adipositas – kommen Diabetes mellitus und ein erhöhter BMI gehäuft gemeinsam vor (Pradhan 2007). Passend zu diesen Befunden stellten einige Publikationen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines erhöhten BMI ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$) bzw. anderen Markern der Adipositas (z. B. der Hautlappendicke) und dem gehäuften Auftreten des IPS heraus, wobei diese jeweils als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten des IPS gewertet wurden (Abbott et al. 2002, Hu et al. 2006). Andere Untersucher fanden wiederum keine Assoziation des Parkinson-Risikos zum BMI (Hu et al. 2007, Simon et al. 2007) oder gar einen inversen Zusammenhang mit einem erhöhtem IPS-Risiko bei niedrigerem BMI (Driver et al. 2008). Prinzipiell ist durch die bekannte autochthone Zytokinproduktion (z. B. IL-6) im Fettgewebe (Cano et al. 2009, Mohamed-Ali et al. 1997) und die beim IPS postulierten, möglicherweise ebenfalls zytokin-getriggerten, neuroinflammatorischen Mechanismen (vgl. Kap. 1.2.2) ein Zusammenhang möglich. Hierbei wäre eine Unterhaltung oder Förderung von systemischen entzündlichen Prozessen durch die adipogene Zytokinsekretion denkbar. Dies wird unterstrichen durch Versuche an Tiermodellen der Neurodegeneration, in denen durch eine fettreiche Nahrungszufuhr das Auftreten eines toxin-getriggerten Parkinson-Syndroms beschleunigt werden konnte (Choi et al. 2005, Morris et al. 2010) – verursacht durch erhöhten oxidativen Stress in dopaminergen Neuronen. Auch zentrale Mechanismen, bedingt durch die Rolle des Dopamins als Transmitter im Regelkreis der Nahrungsaufnahme

(Schwartz et al. 2000), könnten einen Zusammenhang zwischen der Adipositas und dem IPS vermitteln.

1.2.3.3 Harnsäure

Die Harnsäure ist ein Endprodukt des Purin-Abbaus und hat wichtige antioxidative Funktionen (Ascherio et al. 2009). Unter anderem gilt sie als Radikalfänger, kann Eisen-Ionen komplexieren und andere Antioxidantien stabilisieren (Weisskopf et al. 2007). Mehrere Studien zeigten eine inverse Korrelation zwischen den Harnsäure-Spiegeln im Serum und einem Auftreten des Parkinson-Syndroms. Hierbei waren erhöhte Harnsäure-Spiegel sowohl mit einem niedrigeren IPS-Risiko, als auch mit einer langsameren Krankheitsprogression assoziiert (Ascherio et al. 2009, Davis et al. 1996, de Lau et al. 2005, Weisskopf et al. 2007); die Spiegel der Harnsäure im Serum und im Liquor fanden sich diesbezüglich stark miteinander korrelierend. Auch in der SN zeigten sich beim IPS niedrigere Harnsäure-Konzentrationen als im Vergleich zum Gesunden (Church und Ward 1994). Es ist bisher nicht bekannt, ob die beobachteten Sachverhalte eine Ursache für eine erhöhte Vulnerabilität der SN durch oxidativen Stress darstellen oder anderweitig verknüpft sind.

1.3 Hirnparenchymsonografie

1.3.1 Aspekte der Hirnparenchymsonografie als bildgebendes Verfahren

Um den Stellenwert der transkraniellen Sonografie (TCS) für die Diagnostik neurologischer Erkrankungen zu erfassen, ist es notwendig, sich die Besonderheiten dieser Methode vor Augen zu führen. Von besonderer Bedeutung ist, dass sich das Prinzip der Bilderzeugung bei der Hirnparenchymsonografie grundlegend von dem anderer bildgebender Verfahren unterscheidet. Die durch die TCS erbrachten Aussagen über die Echogenität des Parenchyms liefern neuartige Informationen zur Beschaffenheit der intrakraniellen Strukturen. Diese Informationen korrespondieren nur eingeschränkt mit den Aussagen, die bisher mit computer- oder magnetresonanztomografischen Verfahren getroffen werden konnten; sie haben vielmehr ergänzenden Charakter (Bogdahn et al. 1998, Walter et al. 2007a). In der Darstellung tiefer Hirnstrukturen können, unter optimalen Schallvoraussetzungen, mit der TCS teilweise höhere Bildauflösungen als mit der MRT unter klinischen Bedingungen erreicht werden (Walter et

al. 2008). Dies trifft insbesondere auf Patienten mit Bewegungsstörungen oder mangelnder Compliance zu, die während der Untersuchung ihre Kopfhaltung ändern. Hier kann eine TCS ohne wesentliche Einbußen in der Bildqualität durchgeführt werden, während bei anderen bildgebenden Verfahren häufig Bewegungsartefakte die Bildqualität mindern. Sie ermöglicht die Darstellung der intrakraniellen Strukturen in Echtzeit und ist auch direkt am Patientenbett möglich. Die Anschaffungs- und Betriebskosten eines Sonografie-Gerätes sind, gegenüber anderen neuroradiologischen Systemen, als gering einzustufen. Die Untersuchung selbst ist von kurzer Dauer, nicht invasiv und nicht mit einer Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung verbunden. Daher ist sie in der Regel für den Patienten wenig belastend und kann bei Bedarf wiederholt durchgeführt werden (Walter et al. 2007a). Jedoch können nicht alle Patienten mittels TCS untersucht werden. Bei etwa 6% bis 20% (Postert et al. 1997) der untersuchten Probanden findet sich ein insuffizientes transtemporales Schallfenster, sodass eine Darstellung der intrakraniellen Strukturen durch den Knochen nur eingeschränkt oder gar nicht möglich ist. Mögliche Ursachen für die Insuffizienz des Schallfensters können beispielsweise eine erhöhte Dicke oder eine zu raue Oberfläche des Knochens sein; auch eine Erhöhung des Anteils trabekulärer Strukturen in der Kalotte kann die Schallbedingungen verschlechtern (Becker und Griewing 1998). Darüber hinaus ist die Güte der Darstellung abhängig von der Qualifikation und Erfahrung des Untersuchers. Dabei spielt neben der Einarbeitung in die Methode auch die Interpretation der Befunde eine Rolle. Diese erfolgt überwiegend während der Untersuchung an bewegten Bildern, was das Nachvollziehen der Befunde anhand weniger Bilder durch Zweitgutachter zum Teil erschwert (Walter et al. 2007a, Walter et al. 2008).

1.3.2 Physikalisch-technische Grundlagen

Als Grundlage nutzt die Sonografie Ultraschallwellen. Dies sind Schallwellen, welche in Frequenzbereichen liegen, die vom menschlichen Gehör nicht wahrgenommen werden können (Delorme und Debus 2012). Ihre Anwendung geschieht mittels des Puls-Echo-Prinzips. Der Ultraschall wird im Schallkopf des Gerätes generiert und die dort angeordneten piezoelektrischen Kristalle dienen sowohl als Sender (Puls) des emittierten, als auch als Empfänger des zurücklaufenden Schalls (Echo). Durch Anschluss einer elektrischen Wechselspannung verformen sich die Kristalle und generieren mechanische Schwingungen. Man bezeichnet dies als reziproken piezoelektrischen Effekt (Pohl und Mann 1984). Der Schall breitet sich dann in demjenigen Gewebe aus, welches dem Schallkopf anliegt und wird in diesem moduliert;

dabei spielen insbesondere Mechanismen wie Reflexion und Brechung der Schallwellen, aber auch Streuung und Divergenz eine Rolle. Vor allem die Absorption und Reflexion der Wellen sind für das Verfahren der Sonografie bedeutsam. Die Schwächung der emittierten Wellen ist vor allem abhängig von der Gewebsdichte und der Schallfrequenz: je höher die Dichte des untersuchten Gewebes ist, desto stärker ist die Schwächung des Schalls in diesem (Reith 2010). Wird der Schall reflektiert, so kann das zurücklaufende Echo durch den Kristall innerhalb des Gerätes wiederum in elektrische Impulse überführt werden (piezoelektrischer Effekt). Dabei gibt die Laufzeit des Schalls, bei bekannter Schallgeschwindigkeit, Informationen über die Tiefenlokalisierung des reflektierenden Objektes. Anhand der Amplitude des zurückgeworfenen Echos ordnet das Gerät jedem Wert einen korrespondierenden Grauwert zu, sodass ein zweidimensionales Bild entsteht. Das entstehende Bild wird als B-Bild (*brightness*; „Helligkeits-Schnittbild“) bezeichnet (Delorme und Debus 2012, Reith 2010). Anhand dessen ist die Echogenität eines beschallten Objektes zuordenbar. Als echoreich (hell) stellen sich Medien dar, in denen der Impedanzunterschied besonders groß ist; diese setzen der Schallleitung im Gewebe einen deutlichen Widerstand entgegen (z. B. Knochen). Dagegen stellen sich Medien mit homogenen akustischen Eigenschaften (z. B. Wasser) sonografisch echoarm (dunkel) dar.

1.3.3 Technische Optimierungen der Sonografiesysteme für die TCS

In den Anfängen der transkraniellen Sonografie ergab sich vor allem das Problem, die Schädeldecke als physikalische Barriere durchdringen zu müssen, um eine Darstellung der intrakraniellen Strukturen zu ermöglichen. Mit der Weiterentwicklung der Ultraschallsysteme und dem Einsatz niedriger Frequenzen von 2,0-3,5 MHz verbesserte sich die Darstellung zunehmend (Berg et al. 2008). Niedrige Frequenzen bieten neben einer höheren Eindringtiefe auch den Vorteil einer geringeren Schallabsorption durch den Schädelknochen (Schlachetzki 1998). Zur Anwendung kommen vor allem Phased-Array-Schallköpfe. Diese zeichnen sich durch ein fächerförmiges Beschallungsfeld und eine geringe, meist abgerundete Auflagefläche (Footprint) des Schallkopfes aus (Reith 2010, Schlachetzki 1998). Durch diese Kriterien eignen sie sich besonders gut zur Untersuchung der schmalen transtemporalen Schallfenster. Auch das Auflösungsvermögen moderner Geräte kommt den Bedürfnissen der TCS zunehmend entgegen. Mit optimierten Ultraschallsystemen sind mittlerweile Auflösungen von bis zu 0,7x1 mm erreichbar; dies übersteigt zum Teil das Auflösungsvermögen von Magnet-Resonanz-Tomografen (Walter et al. 2008). Der dynamische Bereich des Gerätes wird

vom Untersucher eingestellt. Die Einstellung eines niedrigen dynamischen Bereiches (z. B. 30 dB) führt zu kontrastreichen Bildern, die Wahl eines höheren dynamischen Bereiches (z. B. 60 dB) erzeugt kontrastärmere Bilder (Becker und Griewing 1998). Für die transkranielle Sonografie werden dynamische Bereiche von 45-55 dB bevorzugt (Berg et al. 2008, Walter et al. 2007a). Die Eindringtiefe des Schalls sollte zwischen 6 und 18 cm gewählt werden, sodass die nahe der Mittellinie gelegenen Hirnstrukturen optimal beurteilt werden können (Schlachetzki 1998). Hier haben sich für die Sonografie von Bewegungsstörungen Richtwerte von etwa 14-16 cm Bildtiefe bewährt (Walter et al. 2007a).

1.3.4 Hirnparenchymsonografische Befunde bei Bewegungsstörungen

Die Hirnparenchymsonografie als nicht-invasive und schonende Untersuchungsmethode liefert wichtige Aussagen zur Beschaffenheit intrakranieller Strukturen. In der Abgrenzung verschiedener Bewegungsstörungen und neurodegenerativer Erkrankungen voneinander hat sie einen hohen Stellenwert erlangt (Berg et al. 2008, Walter et al. 2003). Insbesondere in Frühphasen der Erkrankungen, in denen die klinische Symptomatik eine Differenzierung voneinander erschwert, liefert die TCS wichtige differenzialdiagnostische Aussagen. Charakteristische Befunde der TCS können die Differenzialdiagnosen für ein klinisches Syndrom eingrenzen und erlauben, unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik, in einigen Fällen sogar eine Diagnosestellung. Die TCS ermöglicht vereinzelt auch Aussagen zur Ätiopathogenese und zum Verlauf einer Erkrankung, etwa dem zu erwartenden Progress oder der Prädisposition zur Entwicklung einer Symptomatik (Schweitzer et al. 2006, Walter et al. 2010). Nicht zuletzt wird durch die systematische Untersuchung mittels TCS eine genauere Charakterisierung von Studienpopulationen mit Bewegungsstörungen oder neurodegenerativen Erkrankungen ermöglicht. So können einheitliche Untersuchungsbedingungen geschaffen werden, was die Aussagekraft der ermittelten Daten erhöht.

1.3.4.1 Befunde der TCS bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom

1.3.4.1.1 Hyperechogenität der Substantia nigra (SN-HE)

Erstmals wurde eine Vergrößerung des echogenen Bereiches der SN sowie eine Verstärkung des Echosignals dieses Bereiches in der TCS im Jahre 1995 durch Becker et al. beschrieben und mit der Begrifflichkeit der „Hyperechogenität“ belegt (Becker et al.

1995). Mit dem auch in der vorliegenden Arbeit genutzten TCS-System (Sonoline Elegra, Siemens Medizintechnik, Erlangen/Deutschland) wurde dieser Befund durch eine Arbeitsgruppe bei über 90% der Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom detektiert und trat insbesondere kontralateral zu der klinisch deutlicher betroffenen Körperseite auf (Berg et al. 2001b). In vergleichenden Untersuchungen von Parkinson-Patienten und Patienten ohne extrapyramidale Hirnerkrankungen fand sich ebenfalls ein signifikant häufigeres Auftreten der SN-HE bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (Walter et al. 2002). Die Autoren dieser Arbeit postulierten, dass nur eine deutliche SN-HE als ausreichend spezifisch für die Diagnosestellung eines IPS gelten darf, da eine moderate SN-HE – als weniger spezifischer Befund – auch bei rund einem Sechstel der o. g. Kontrollgruppe konstatiert werden kann (Walter et al. ebenda). Klinisch wurde die SN-HE mit dem Bestehen motorischer Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht und gilt als Vulnerabilitätsmarker einer Dysfunktion insbesondere des dopaminergen Systems (Berg et al. 2001c).

Bei ca. 7-14% klinisch gesunder Personen ist der Befund der SN-HE transkraniell-sonografisch jedoch ebenfalls erfassbar (Berg et al. 1999a, Berg et al. 2001c). Bei dieser Population wird die SN-HE als Zeichen einer präklinischen Dysfunktion des nigrostriatalen Systems angesehen und stellt einen Marker für ein erhöhtes relatives Risiko der zukünftigen Entwicklung eines IPS dar (Behnke et al. 2010). Auch bei Vorliegen einer Depression ohne gleichzeitiges Bestehen eines IPS kann eine SN-HE vorkommen (Walter et al. 2007c). Eine SN-HE bei bestehendem Parkinson-Syndrom zeigt zusätzlich ein erhöhtes relatives Risiko (RR 1,9) der Entwicklung einer depressiven Störung an (Walter et al. 2010). Neben der SN sind weitere intrakranielle Strukturen in den Krankheitsprozess beim IPS einbezogen und zeigen Auffälligkeiten ihres Signalverhaltens oder ihrer Größe im Rahmen des Krankheitsverlaufes oder bei sich zusätzlich entwickelnden Komorbiditäten. Auf diese soll im Folgenden ebenfalls eingegangen werden.

1.3.4.1.2 Hyperechogenität des Nucleus caudatus

Bei der vergleichenden, sonografischen Untersuchung von Patienten mit IPS und gesunden Kontrollprobanden war in der Gruppe der IPS-Patienten ein Trend zur erhöhten Echogenität des Nucleus caudatus zu verzeichnen (Walter et al. 2010, Walter et al. 2002). Im Weiteren fand sich bei IPS-Patienten eine mit fortschreitender Krankheitsdauer in ihrer Häufigkeit und ihrem Ausmaß zunehmende Hyperechogenität dieses Kerngebietes (Walter et al. 2007b). Die Hyperechogenität des Nucleus caudatus

korrelierte ebenfalls stark mit einem erhöhten relativen Risiko (RR 2,4) des Auftretens medikamentös-induzierter Psychosen (Walter et al. 2010).

1.3.4.1.3 Hypoechogenität der Hirnstamm-Raphe

Eine verminderte Echogenität der Hirnstamm-Raphe bei Parkinson-Patienten zeigt ein erhöhtes relatives Risiko der Entwicklung einer depressiven Störung im Krankheitsverlauf an (Becker et al. 1997, Walter et al. 2010). Daneben fand sich auch ein erhöhtes relatives Risiko (RR 4,69) der Entwicklung einer Harninkontinenz bei Vorliegen dieses Befundes (Walter et al. 2010). Umgekehrt war in einer Studie bei ca. 63% der IPS-Patienten mit einer Harnblasenhyperaktivität eine reduzierte Echogenität der Raphe-Kerne zu konstatieren (Walter et al. 2006a). Hierbei korrelierte das Ausmaß der Hypoechogenität mit der Dauer der Symptomatik. Eine Beteiligung des zentralen serotoninergeren Systems an der Entwicklung der Harnblasenhyperaktivität wird angenommen. Bei IPS-Patienten ohne Miktionsstörungen konnte dieser Befund nur bei ca. 19% der Patienten erhoben werden (Walter et al. ebenda).

1.3.4.1.4 Dilatation des Ventrikelsystems

Eine Dilatation der Seitenventrikel beim IPS ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines demenziellen Syndroms vergesellschaftet (Walter et al. 2006b). Insbesondere eine Vorderhorn-Dilatation über 20 mm korreliert mit dem Risiko einer Demenzentwicklung (RR 3,58) beim IPS (Walter et al. 2010).

1.3.4.2 Korrelation neuropathologischer Befunde zum hirnparenchymsonografischen Befund der SN-HE

Als wichtigstem transkraniell-sonografischen Befund beim IPS kommt der SN-HE eine besondere Bedeutung zu, weshalb es seit deren Entdeckung verschiedenste Bemühungen gibt, deren Ursache zu eruieren. Mittels PET-Studien wurde nachgewiesen, dass der Befund der SN-HE mit einer funktionellen Einschränkung des nigro-striatalen Systems und – als histopathologisches Korrelat – mit einer Depletion des Neuromelanin einhergeht (Berg et al. 2002, Zecca et al. 2005). Was beim IPS selbst die SN-HE bedingt, ist nicht abschließend geklärt. Als mögliche Ursachen der SN-HE wurden in der Literatur bereits die nigrale Eisenakkumulation (Berg et al. 2002), aber auch eine Gliose des Kerngebietes (Berg et al. 2010b) als pathologische Auffälligkeiten angeführt.

Berg et al. wiesen im Tierversuch nach, dass ein erhöhter Eisengehalt in der SN mit einer Echogenitätserhöhung dieses Kerngebietes in der TCS positiv korrelierte (Berg et al. 1999b) und konnten dies ebenfalls für den Menschen im Rahmen postmortalen Studien belegen (Berg et al. 2002, Zecca et al. 2005). Die Eisenakkumulation allein im betroffenen Gebiet konnte bisher die Hyperechogenität einzelner Areale jedoch nicht erklären, da beispielsweise andere Hirnregionen (u. a. Globus pallidus, Nucleus ruber und Putamen) ebenfalls reich an Eisen sind (Spatz 1922), diese jedoch keine Hyperechogenität im Ultraschall aufweisen (Berg et al. 2002). Als mögliche Erklärung für die Hyperechogenität in der SN im Vergleich zu anderen eisenreichen Gebieten wird unter anderem eine alterierte Proteinbindung des Eisens in der SN angenommen (Berg 2007, Berg et al. 2002, Walter et al. 2003). Bei anderen extrapyramidalen Störungen wird von einer Bindung des Eisens in der SN an Ferritin ausgegangen. Da beim IPS der Gehalt der SN an Ferritin jedoch in einigen Untersuchungen als vermindert angegeben wird (Dexter et al. 1992), aber auch Mutationen des Ferritins beim IPS beschrieben werden (Felltschin et al. 2003), ist möglicherweise eine andersartige Komplexierung des Eisens notwendig. Tierexperimentell konnte auch durch Injektion von Ferritin in die SN keine Änderung der Hyperechogenität erreicht werden, was die o. g. Vermutung stützt (Berg et al. 1999b).

Für andere Speichermetalle und Spurenelemente wie Kupfer, Zink, Calcium oder Magnesium konnte keine Korrelation zur SN-HE nachgewiesen werden (Berg et al. 2002). Die Bestätigung der Rolle des Caeruloplasmins im Eisenstoffwechsel und die konsekutive Eisenakkumulation bei Defizienz des Proteins führten zu Untersuchungen der Korrelation der SN-HE mit der Gensequenz des Caeruloplasmins. Hochstrasser et al. (Hochstrasser et al. 2004) fanden eine signifikante Korrelation einiger Genvarianten des Caeruloplasmins bei Parkinson-Patienten mit dem hirnschallsonografischen Befund einer SN-HE, während diese bei anderen Varianten nicht signifikant häufiger auftraten. In den Untersuchungen einer anderen Arbeitsgruppe (Martinez-Hernandez et al. 2011) ließ sich eine inverse Korrelation der Ferroxidase-Aktivität des Caeruloplasmins im Serum zum hyperechogenen Areal der SN nachweisen. Möglicherweise bildet die SN-HE daher auch die Einwirkung von eisen- und radikal-induziertem, oxidativem Stress auf neuronale Gewebe ab.

Auch die Anreicherung von Gliazellen (Gliose) im Bereich der SN wurde mit dem Befund der Hyperechogenität assoziiert. Es fand sich hierbei eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Nachweis aktivierter Mikroglia in der SN und der Fläche des hyperechogenen Areals (Berg et al. 2010b). Neben diesen Befunden wurde

interessanterweise eine negative Korrelation der SN-HE zum Vorkommen des Neuromelanin (vgl. Kap. 1.2.1.2.2.2) in der SN nachgewiesen (Zecca et al. 2005). Es zeigte sich außerdem, dass ein erhöhter Neuromelaningehalt in der SN den Einfluss des Eisens und der Gliose auf die Echogenität herabsetzt (Berg et al. 2010b). Es wird vermutet, dass die oben genannten Faktoren, welche eine Korrelation zur SN-HE aufweisen, unabhängig voneinander einen Einfluss auf die Hyperechogenität haben (Berg et al. ebenda). Es ist daher denkbar, dass weitere Faktoren existieren, die die Echogenität beeinflussen.

1.4 Problemstellung und Arbeitshypothesen dieser Arbeit

1.4.1 Bedeutung der SN-HE

Die besondere Bedeutung der SN-HE ergibt sich aus ihrer Eigenschaft als Vulnerabilitätsmarker des dopaminergen Systems (Berg 2011, Walter et al. 2004). Für den Nachweis der Hyperechogenität wurde in einer prospektiven Untersuchung ein erhöhtes relatives Risiko konstatiert, beim Vorliegen des Markers an einem IPS zu erkranken (Berg 2011). Insbesondere die frühe Nachweisbarkeit der SN-HE in der Hirnparenchymsonografie (Berg 2011, Gaenslen et al. 2008) macht diese zu einem interessanten Instrument der klinischen Diagnostik. Eine Korrelation der Echogenität zur Krankheitsschwere konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Berg et al. 2001b, Schweitzer et al. 2006, Walter et al. 2006b). Des Weiteren zeigte sich die Größe des echogenen Areals in der TCS während des Krankheitsverlaufes stabil (Berg et al. 2005, Schweitzer et al. 2006), sodass eine Reflexion des Neuronenverlustes durch die SN-HE ebenfalls unwahrscheinlich ist. Im Vorfeld wurden bereits mögliche Assoziationen der SN-HE mit laborchemischen Markern des Eisenstoffwechsels und der Neuroinflammation aufgezeigt. Weitere laborchemische Befunde weisen Assoziationen mit dem IPS auf, daher ist es von großem Interesse, wie sich diese laborchemischen Parameter zur SN-HE verhalten.

1.4.2 Problemstellung dieser Arbeit

Aus den geschilderten Sachverhalten folgernd setzten wir uns zum Ziel, die erfassten laborchemischen und klinischen Parameter einer Kohorte von Patienten mit IPS zu untersuchen und deren Beziehung zum hinsonografischen Befund der SN-HE herauszustellen.

1.4.2.1 Arbeitshypothese und nachgeordnete Fragestellungen dieser Arbeit

1.4.2.1.1 A-priori-Hypothese

Da für das IPS eine Eisenstoffwechselstörung mit vermehrter Akkumulation von Eisen in der SN postuliert wurde (Logroscino et al. 1997) und ein Zusammenhang zwischen der SN-HE und einem erhöhten Eisengehalt ebenso beschrieben ist (Berg et al. 1999b), stellten wir die Hypothese einer Korrelation der SN-HE zum Serum-Eisen.

1.4.2.1.2 Explorative Post-hoc-Analysen zur Beantwortung nachgeordneter Fragestellungen

1. Auch für die eisen-assoziierten Proteine Ferritin und Transferrin wurden erniedrigte Werte im Serum als Zeichen einer Eisenstoffwechselstörung beschrieben (Logroscino et al. 1997, Torsdottir et al. 1999) und für Ferritin wurden Mutationen beim IPS konstatiert (Felletschin et al. 2003). Dies könnte ebenfalls zu einer Korrelation der Werte mit der SN-HE führen, geht man von einer zu Grunde liegenden Eisenstoffwechsel-Störung aus.
2. Da einige Autoren auch für den Parameter Kupfer eine Bedeutung in der Generierung von oxidativem Stress beim IPS postulieren (Montes et al. 2014, Spencer et al. 1994) und für Caeruloplasmin, als Kupfer-tragendes Enzym, Mutationen mit der SN-HE beim IPS assoziiert wurden (Hochstrasser et al. 2004), könnte auch in Bezug auf diese Parameter eine Korrelation zur SN-HE nachweisbar sein.
3. Zahlreiche im Plasma nachweisbare Akute-Phase-Proteine, zu denen beispielsweise Parameter wie CRP und Fibrinogen, aber auch Ferritin, Caeruloplasmin und Transferrin gehören, weisen Veränderungen ihrer Plasmaspiegel im Rahmen von Entzündungsprozessen auf und auch die Sedimentationsrate der Erythrozyten (BSG) ist im Falle inflammatorischer

Prozesse häufig als erhöht nachweisbar (Hahn 2013b, Petrides 2007a). Da auch eine mikrogliale Aktivierung mit der SN-HE assoziiert wurde (Berg et al. 2010b), besteht möglicherweise auch eine Assoziation der SN-HE zu erhöhten Entzündungsparametern im Serum. Die Einnahme von NSAR könnte hingegen Entzündungsreaktionen beim IPS verringern (Feng et al. 2002, Sanchez-Pernaute et al. 2004) und möglicherweise mit einer geringeren Echogenität der SN korrelieren, sollte diese durch inflammatorische Mechanismen bedingt sein (Berg et al. 2010b).

4. Als zelluläre Entzündungsreaktion des Immunsystems gilt die Leukozytose (Hahn 2013b), die auch beim IPS beschrieben wird (Brochard et al. 2009, Miklossy et al. 2006) und mit einer Neuroinflammation in der SN korrelieren könnte. Auch der Anämie wurde eine Bedeutung für die Entwicklung eines IPS zugeschrieben (Ferrucci et al. 2007, Savica et al. 2009), sodass auch eine Korrelation dieser Blutbild-Parameter zur SN-HE denkbar ist.
5. In der Literatur fand sich eine erhöhte Koinzidenz des IPS und des Diabetes mellitus, gemeinsame Pathomechanismen suggerierend (Becker et al. 2008, Simon et al. 2007). Demzufolge ist eine Korrelation von Parametern der gestörten Glykämie-Lage (erhöhter Blutzucker, erhöhter HbA1C-Wert) mit der SN-HE vorstellbar.
6. In einigen Studien wurde eine Koinzidenz des IPS mit einem erhöhten BMI berichtet (Hu et al. 2006, Pradhan 2007). Eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI und der Echogenität der SN erscheint daher möglich.
7. Zwischen dem Auftreten des Parkinson-Syndroms und den Harnsäure-Spiegeln im Plasma wurde eine inverse Korrelation berichtet (de Lau et al. 2005, Weisskopf et al. 2007). Es bleibt zu prüfen, ob ebenso eine inverse Korrelation der Serum-Harnsäure-Spiegel zur SN-HE besteht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Das analysierte Patientengut bestand aus 193 Patienten, die konsekutiv in den Jahren 2005 bis 2009 in der Universitätsklinik für Neurologie in Rostock aufgenommen wurden oder sich in neurologischer Behandlung in der universitären Poliklinik für Neurologie befanden und die Diagnosekriterien für das idiopathische Parkinson-Syndrom erfüllten (Hughes et al. 1992b). Zur Datenerfassung erfolgte die Aktensichtung der Patienten. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche die diagnostischen Kriterien für ein IPS nicht erfüllten (z. B. Patienten mit atypischen oder sekundären Parkinson-Syndromen) oder die zum Zeitpunkt der Datenerhebung Zeichen einer akuten oder chronischen Entzündung bzw. Infektion aufwiesen, kürzlich ein Trauma oder einen zerebrovaskulären Insult erlitten hatten oder sich einer operativen oder interventionellen Prozedur unterzogen hatten. Es wurden zum Ausschluss eines Infektes außerdem Urinalysen aller Patienten sowie, bei klinischer Auffälligkeit, Röntgen-Untersuchungen des Thorax angefertigt. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen das transtemporale Schallfenster nicht wenigstens zur Darstellung und Messung des echogenen Areals der SN einer Seite ausreichte. Da ebenfalls Blutbildparameter analysiert wurden, wurden Patienten mit akuten Blutungen oder hämatologischen Neoplasien aus der Studie ausgeschlossen.

Alle Erkrankten erhielten Medikamente zur Behandlung des IPS. Im untersuchten Kollektiv wurden 177 Patienten mit einer Kombination aus Levodopa und Carbidopa behandelt, 113 Patienten erhielten Dopamin-Agonisten und 53 Patienten COMT-Inhibitoren. Bei 35 Patienten erfolgte eine Therapie mit MAO-B-Inhibitoren und 6 Patienten wurden mit Amantadin therapiert. Von keinem der verabreichten Medikamente ist bekannt, dass es einen Effekt auf die Laborwerte hat, die in dieser Studie untersucht wurden. Ebenfalls ist kein Effekt auf die erhobenen Befunde in der transkraniellen Hirnsonografie bekannt. Die Untersuchung der Patienten sowie die Analyse der anonymisierten sonografischen und klinischen Daten erfolgte mit deren schriftlicher Einwilligung nach erfolgter Aufklärung. Die Laboruntersuchungen erfolgten nach ärztlicher Indikationsstellung und waren in ihrem Umfang unabhängig von der Studienteilnahme. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt.

2.2 Erfassung klinischer und laborchemischer Parameter

Alle Patienten wurden bei Aufnahme auf die neurologische Bettenstation oder beim Besuch der Poliklinik für Neurologie nach einem standardisierten Protokoll klinisch durch voneinander unabhängige Spezialisten für Bewegungsstörungen untersucht. Es erfolgte ebenfalls eine Untersuchung mittels transkranieller Hirnparenchymsonografie nach standardisierten Kriterien (Walter et al. 2007a). Zeitgleich (\pm 3 Tage) zur klinischen Evaluation wurde eine Entnahme und Untersuchung des Patientenblutes durchgeführt.

2.2.1 Erfassung klinischer Parameter

2.2.1.1 Beurteilung der globalen Krankheitsschwere

Zur Beurteilung der globalen Krankheitsschwere verwendeten wir das Klassifikationssystem nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967), welches eine Klassifikation anhand des klinischen Bildes erlaubt. Die Einteilung erfolgte anhand der Ergebnisse der Anamnese und klinischen Untersuchung in der Off-Phase der Erkrankung.

2.2.1.2 Beurteilung der motorischen Krankheitsschwere

Für die Evaluation der motorischen Krankheitsschwere des Parkinson-Syndroms nutzten wir in der klinischen Untersuchung zur genaueren Charakterisierung der Einschränkungen den motorischen Testbogen (UPDRS-III) der *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (Fahn et al. 1987, MDS 2003). Dieser Test erfasst den Schweregrad der Einschränkungen in spezifischen Teilbereichen der Motorik oder typische motorische Symptome der Erkrankung, hierunter Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhe- und Aktionstremor, posturaler Tremor, Rigor, Fingertapping, Handbewegung, Beinbewegung, Aufstehen aus dem Sitzen, Haltung, Gang, posturale Instabilität sowie Brady- und Hypokinese. Zur Graduierung wird eine metrische Skala von 0 bis 4 verwendet, wobei 0 für eine fehlende pathologische Symptomatik und 4 für die schwerstmögliche Einschränkung im untersuchten Teilbereich steht. Die Erfassung erfolgte in der Off-Phase der Erkrankung. Die Patienten wurden jeweils zu Beginn ihres stationären oder ambulanten Aufenthaltes von zwei unabhängigen Spezialisten für Bewegungsstörungen untersucht.

2.2.1.3 Neuropsychologische Beurteilung

Zur Erfassung der globalen kognitiven Funktion wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) genutzt. Dieser wurde ebenfalls zu Beginn des stationären Aufenthaltes bzw. im Rahmen der ambulanten Vorstellung durchgeführt. Der Test besteht aus zwei Abschnitten. Der erste Abschnitt prüft in verschiedenen Fragestellungen vor allem die Fähigkeit zur Orientierung, die Erinnerung und Merkfähigkeit und die Aufmerksamkeit des Patienten. Es sind in diesem Abschnitt 21 Punkte erzielbar. Im zweiten Abschnitt werden Sprache und Sprachverständnis, das Befolgen einfacher und komplexer Aufforderungen in verbaler und schriftlicher Form sowie Fähigkeiten (Rechnen, Schreiben, Lesen und Zeichnen) geprüft. Im zweiten Abschnitt sind 9 Punkte erzielbar. Die Maximalpunktzahl beträgt 30 Punkte. Bei einer Punktzahl von 24-30 Punkten sind zunächst keine kognitiven Einschränkungen attestierbar, bei 18-23 Punkten spricht man von leichten kognitiven Einschränkungen und bei einer Punktzahl von 0-17 Punkten wird von schweren kognitiven Einschränkungen gesprochen. Geringe Modifikationen anhand des Bildungsstandes des Patienten sind möglich (Folstein et al. 1975).

2.2.1.4 Erfassung weiterer anamnestischer und klinischer Parameter

2.2.1.4.1 Anamnestische Angaben

Es erfolgte außerdem die anamnestische und klinische Erfassung weiterer Parameter. Ein Fokus wurde auf die Erfassung medizinischer Konditionen gelegt, wie beispielsweise das Vorliegen von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), aktueller bzw. kürzlich stattgehabter Infekte, Entzündungen, Traumata, Operationen sowie vaskulärer Ereignisse und der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung des Parkinson-Syndroms oder nicht-steroidaler Antirheumatika.

2.2.1.4.2 Erfassung des Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein Maß zur Klassifikation von Unter-, Normal- und Übergewicht bei Erwachsenen (WHO 2000).

Er ist definiert als Körpergewicht in Kilogramm pro quadrierter Größe in Metern (Tab. 8).

Tabelle 8: Definition des Body-Mass-Index (nach *World Health Organization* 2000)

$\text{BMI} = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Größe in m})^2$

Als Untergewicht wurden dabei Werte unter 18,5 kg/m², als Normalgewicht Werte zwischen 18,5 und 24,99 kg/m² und als Übergewicht Werte größer oder gleich 25 kg/m² definiert (WHO 2000).

2.2.2 Erfassung hämatologischer und laborchemischer Parameter

Bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientenkohorte fand im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der Klinik oder der ambulanten Vorstellung eine hämatologische und laborchemische Untersuchung des Blutes durch das Institut für Labormedizin der Universitätsklinik Rostock statt. Ein besonderer Fokus in der weiteren statistischen Analyse lag in der Beurteilung des Blutbildes, der Entzündungsparameter, der Parameter des Glucose-Stoffwechsels und der Metalle.

2.2.2.1 Laboranalyse von Blutbildparametern

Die Zahl der korpuskulären Elemente des Blutes wurde mittels Flow-Zytometrie und automatischer Zytochemie (haematological analyzer XE-5000, Sysmex; Norderstedt, Deutschland) bestimmt. Hier wurden die Werte für Erythrozyten und deren Färbeindizes sowie die Zahl der Gesamtleukozyten im Blut gemessen. Als Referenzbereiche für die Blutbildparameter galten die folgenden Werte (Tab. 9).

Tabelle 9: Referenzbereiche für Blutbildparameter und Färbeindizes

Messwert	Referenzbereich
Erythrozytenzahl	4-5x 10 ¹² /l
Hämoglobin	7,4-9,9 mmol/l
Hämatokrit	0,35-0,47
Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV)	83-93 fl
Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin (MCH)	1,55-1,9 fmol
Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)	18,5-22,5 mmol/l
Leukozytenzahl	4-9 x10 ⁹ /l

Zur Klassifizierung einer Anämie wurden die Referenzwerte der WHO angewandt (WHO 2011a). Es wurden daher bei Frauen der untersuchten Kohorte Hämoglobin-Werte unter 120 g/l (entsprechend 7,4 mmol/l) und bei Männern Hämoglobin-Werte unter 130 g/l (entsprechend 8,0 mmol/l) als zu niedrig gewertet und als „Anämie“ in die statistische Analyse übernommen.

Im Rahmen der Analyse der Blutbildparameter wurden, sofern diese bei dem jeweiligen Patienten bestimmt wurden, ebenfalls die mit Anämie assoziierten Parameter Vitamin B12 und Folsäure erfasst mit den u. g. Referenzbereichen (Tab. 10). Die Testung erfolgte aus dem Serum mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay.

Tabelle 10: Referenzbereiche für Vitamin B12 und Folsäure im Serum

Messwert	Referenzbereich
Vitamin B12	191-663 pg/ml
Folsäure	4,5-37,3 ng/ml

2.2.2.2 Laboranalyse peripherer Biomarker der Inflammation

Als Marker von Entzündungsreaktionen wurden neben der Leukozytenzahl die Werte für das CRP, für Fibrinogen und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) ermittelt. Als Referenzwert für das CRP galt eine Konzentration im Plasma unter 5 mg/l. Die minimal ermittelbare Konzentration mit der von uns genutzten Methode mittels Turbidimetrie aus mit Lithium-Heparin versetztem Blut lag bei 1,0 mg/l. Wurde ein CRP-Wert von <1,0 mg/l ermittelt, wurde dieser Wert für die weitere statistischen Auswertung als 0,5 mg/l gesetzt. Für die BSG, ermittelt mit Hilfe von Infrarot-Transmission, galten Referenzbereiche von 6-20 mm/h (Frauen) bzw. 3-10 mm/h (Männer) (Hahn 2013b). Bei Angabe der BSG in dieser Arbeit bezieht sich der Wert auf die Ablesung nach einer Stunde. Fibrinogen wurde mittels Koagulometrie aus Zitrat-Blut bestimmt; hier galt ein Referenzbereich von 1,8-3,5 g/l. Die Erfassung der Leukozyten im Blut wurde bereits im Kapitel Laboranalyse von Blutbildparametern beschrieben (vgl. Kap. 2.2.2.1).

2.2.2.3 Laboranalyse der Speichermetalle im Blut

Bei 31 Patienten der Kohorte wurde der Serum-Eisen-Wert bestimmt. Diese Patienten erhielten keinerlei Medikation, die nachweislich den Eisen-Metabolismus beeinflusst; insbesondere erhielt kein Proband Eisen-Sulfat, Zink, Mucuna pruriens oder Eisen-Chelatoren. Es erfolgte des Weiteren die Bestimmung von Transferrin und Ferritin als eisen-assoziierte Parameter. Die Parameter des Eisenstoffwechsels wurden aus Lithium-Heparin-Blut bestimmt. Dabei erfolgten die Messung des Serum-Eisenspiegels mittels Photometrie, die Messung der Transferrin-Konzentration mittels Turbidimetrie und die Bestimmung des Serum-Ferritins mit Hilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays. Die Referenzbereiche dieser Werte gibt die folgende Tabelle (Tab. 11) wieder.

Tabelle 11: Referenzbereiche für Eisen und eisen-assoziierte Parameter im Serum

Analyt im Serum	Referenzbereich
Eisen	5-30,4 µmol/l bzw. 8,1-32,6 µmol/l
Transferrin	2-3,6 g/l
Ferritin	13-300 µg/l (weibl.) bzw. 30-400 µg/l (männl.)

Bei 12 Patienten wurden zusätzlich der Kupfer-Spiegel im Blut mittels Atomabsorptionsspektroskopie und der Caeruloplasmin-Spiegel aus dem Serum mit Hilfe der Nephelometrie bestimmt. Die Referenzbereiche von Kupfer sind altersabhängig und werden mit ca. 11,0-23,5 µmol/l angegeben, für das Caeruloplasmin gilt ein Referenzbereich von 0,2-0,6 g/l.

2.2.2.4 Laboranalyse von Stoffwechselfparametern

Weitere Laborparameter, die Stoffwechsellaage betreffend, wurden bei der o. g. Patientengruppe bestimmt. Die genutzten Verfahren und Referenzwerte finden sich in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 12) aufgelistet.

Tabelle 12: Testverfahren und Referenzbereiche für Stoffwechselfparameter im Blut

Laborparameter	Testverfahren	Referenzbereich
Glukosespiegel im Blut	Photometrie	4,1-6,6 mmol/l
HbA1C (Glykohämoglobin)	Elektrophorese	4-6 %
Harnsäure	Photometrie	155-476 µmol/l (weibl.) bzw. 286-518 µmol/l (männl.)
Harnstoff	Biosensor	2,9-7,1 mmol/l

Bezüglich des Vorliegens eines Diabetes mellitus wurden zum einen anamnestische Angaben des Patienten zum Vorliegen der Erkrankung und zum anderen laborchemische Parameter herangezogen. Diesbezüglich wurden – nach WHO-Definition – Nüchternblutzuckerwerte ≥ 7 mmol/l oder Blutzuckerwerte ≥ 11 mmol/l zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme sowie auch ein HbA1C-Wert $> 6,5\%$ als pathologisch und suggestiv für eine eingeschränkte Glukose-Toleranz gewertet (WHO 2006, 2011b). Wurden die anamnestischen Kriterien oder die Kriterien der WHO erfüllt, so wurde für den Probanden „Diabetes“ in die weitere Datenanalyse übernommen.

2.3 Transkranielle Hirnparenchymsonografie

2.3.1 Ultraschallsystem

Zur Evaluation der intrakraniellen Strukturen kam das Ultraschallsystem Sonoline Elegra (Siemens Medizintechnik, Erlangen/Deutschland) zum Einsatz. Dieses System hat sich bereits in der Vergangenheit zur Untersuchung von Patientenpopulationen mit Bewegungsstörungen etabliert (Walter et al. 2007a). Die Sonografie wurde unter Verwendung eines 2,5 MHz „*Phased-Array*“-Sektorschallkopfes durchgeführt. Als Geräteeinstellungen wurden eine Eindringtiefe von 14-16 cm und ein dynamischer Bereich von 45-50 dB gewählt. In vergleichenden Untersuchungen verschiedener Ultraschallsysteme zeigten sich hochsignifikante Korrelationen der gemessenen Größen der echogenen SN zum genutzten Ultraschallsystem (Glaser 2006). Infolgedessen sollten Referenzwerte für Normalbefunde für das jeweilig verwendete Ultraschallsystem gesondert bestimmt werden. Die im Weiteren angeführten Referenzwerte und -bereiche beziehen sich auf das System Sonoline Elegra (Walter et al. 2007a).

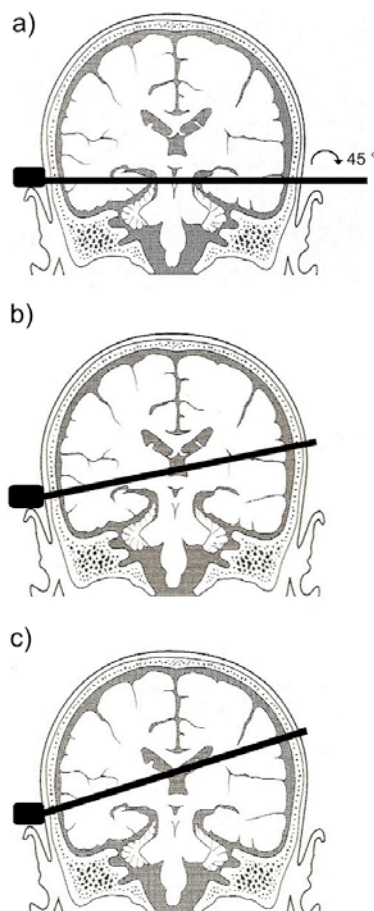
2.3.2 Praktische Durchführung

Die transkranielle B-Bild-Sonografie wurde nach den geltenden Empfehlungen der *European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* durchgeführt (Walter et al. 2007a). Zur Untersuchung wurden die Patienten auf einem Liegestuhl in Rückenlage in eine halbliegende Position verbracht. Der Untersucher befand sich am Kopfende hinter dem Patienten. Der Schallkopf wurde präaurikulär in der Orbito-Meatal-Ebene positioniert, sodass durch das transtemporale Schallfenster die intrakraniellen Strukturen optimal zur Darstellung kamen. Konsekutiv erfolgte die Untersuchung in axialer Schnittführung in den standardisierten Bildebenen (Kaps et al. 2016).

Abbildung 4: Standardisierte Schnittbildebenen in der TCS:

a) Mittelhirn- und Kleinhirnebene, b) Thalamusebene, c) Seitenventrikelebene

(modifiziert nach Kaps et al. 2016 und Walter et al. 2007a)



2.3.3 Evaluation der Mittelhirnstrukturen in der TCS

Die hirnparenchymsonografischen Untersuchungen erfolgten durch einen erfahrenen Untersucher (Prof. Dr. U. Walter) mit erwiesener hoher Interrater-Reliabilität (van de Loo et al. 2010), der gegenüber den klinischen und laborchemischen Daten der Patienten geblindet war. Die Wertung der Befunde erfolgte sowohl durch den o. g. ersten Untersucher, als auch einen zweiten Untersucher (Autorin dieser Arbeit) mittels semiquantitativer, visueller Nachbeurteilung der archivierten Sonogramme (normal echogen bzw. moderat hyperechogen versus deutlich hyperechogen). Der zweite Untersucher war gegenüber den klinischen und laborchemischen Befunden der Patienten nur teilweise geblindet. Im Falle einer Diskrepanz der Beurteilung der SN-Echogenität zwischen den Untersuchern wurde mittels erneuter, gemeinsamer Evaluation ein Konsens über die Beurteilung der Echogenität getroffen. Von jedem Patienten wurde das größere der beidseitig gemessenen echogenen Areale der SN zur weiteren Analyse verwendet.

Zu Beginn der Untersuchung wurden in der Mittelhirnebene der schmetterlingsförmige mesencephale Hirnstamm und die basalen Zisternen dargestellt. Es erfolgte dann die planimetrische Bestimmung des Flächeninhaltes des echogenen Areals der ipsilateralen SN. Dazu wurde diese optimal eingestellt und mit dem „freeze“-Modus ein Standbild erstellt. Dieses wurde um das 2- bis 3-fache vergrößert, um die Genauigkeit der Messung zu erhöhen (Walter et al. 2007a). Das echogene Areal wurde mit dem Cursor umfahren und dessen Flächeninhalt vom Gerät errechnet. Flächeninhalte kleiner als 0,20 cm² wurden – auf der Basis vergleichender Studien – als normal echogen, Areale mit einer Größe von 0,25 cm² oder mehr als stark hyperechogen und Flächenmaße im Bereich dazwischen als moderat hyperechogen klassifiziert (Berg et al. 2008, Berg et al. 2001b).

Abbildung 5: Hirnsonografisches Schnittbild in der Mittelhirnebene, die SN wird durch einen Pfeil markiert; a) normal echogene SN, b) hyperechogene SN (Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Uwe Walter)

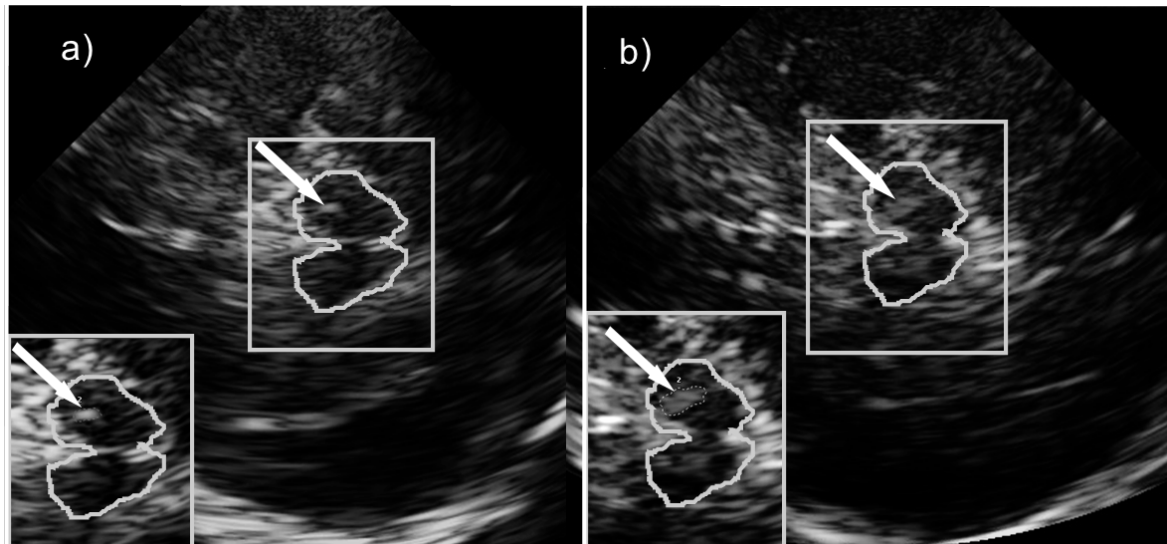


Tabelle 13: Referenzwerte für normale und pathologische Befunde bei der TCS in Mittelhirnebene, ermittelt für das Ultraschallsystem Sonoline Elegra der Firma Siemens (mod. nach Walter et al. 2007a)

Struktur	Normalbefunde	Pathologische Befunde
Substantia nigra	<p>schwach echogen;</p> <p>Fläche $<0.20 \text{ cm}^2$</p>	<p>echogene Fläche:</p> <p>$\geq 0.20 \text{ cm}^2$ (moderat hyperechogen)</p> <p>$\geq 0.25 \text{ cm}^2$ (deutlich hyperechogen)</p>

2.4 Studiendesign und statistische Analyse

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von prospektiv erhobenen hirnschallsonografischen und klinischen Daten sowie von aus den Patientenakten nachträglich entnommenen laborchemischen Daten einer Stichprobe von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

Zur statistischen Analyse wurde – bei unterschiedlichen Werten der SN-Fläche beider Seiten – jeweils der größere Wert des SN-Areals für die Berechnungen verwendet. War aufgrund limitierter Schallbedingungen nur die Beurteilung der SN einer Seite möglich, so wurde der Wert dieser in die weitere Analyse übernommen. Anhand der Werte der echogenen Flächen wurden die Patientendaten zur vergleichenden Analyse nun in zwei Gruppen geteilt. Flächeninhalte unter $0,25 \text{ cm}^2$ wurden als „normal oder moderat hyperechogen“ und Flächeninhalte mit einer Größe ab $0,25 \text{ cm}^2$ wurden als „hyperechogen“ in die Datenerfassung übernommen. Die Gruppe 1 enthielt alle Patienten mit normaler oder moderat hyperechogener SN, die Gruppe 2 wurde durch alle Patienten mit hyperechogener SN gebildet.

Für die Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Leukozyten im peripheren Blut sowie die Werte der untersuchten Akute-Phase-Proteine, wie CRP, Fibrinogen, Caeruloplasmin, Ferritin und Transferrin als Biomarker der Inflammation, wurden alle Patienten mit klinischem oder laborchemischen Anhalt für eine Entzündung, eine Infektion, ein stattgehabtes Trauma oder Ischämie aus der Analyse entfernt. Die Werte für andere klinische und laborchemische Daten wurden innerhalb der gesamten Patientenkohorte ausgewertet.

Zunächst erfolgte die Durchführung deskriptiver Statistiken für die einzelnen Laborparameter und klinischen Parameter zur Ermittlung des Mittelwertes, der Standardabweichung und des Standardfehlers in den einzelnen Gruppen. Bei einigen Parametern wurden ebenfalls für die gesamte Patientenpopulation deskriptive Statistiken durchgeführt. Diese werden im Weiteren als Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung angegeben. Einige Parameter wiesen nur wenige Werte im untersuchten Kollektiv auf, sodass die Angabe eines Medians mit jeweils der 25. und 75. Perzentile zur präziseren Beschreibung des Parameters erfolgte. Bei den betreffenden Parametern wird gesondert darauf hingewiesen.

Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung der Parameter zur Festlegung der für die weitere Analyse zu verwendenden Testverfahren. Bei Stichprobenumfängen mit einer geringen Anzahl von Werten ($n < 50$) für den im

Kollektiv untersuchten Parameter erfolgte zusätzlich die Testung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test (Krentz 2002). Bei sehr kleinen Stichprobenumfängen der erhobenen Parameter ($n < 15$), für die eine Normalverteilung nicht sicher überprüfbar war, erfolgte die Verwendung nicht-parametrischer Testverfahren zur weiteren Analyse. Bei der in dieser Studie untersuchten Patientengruppe handelt es sich um unterschiedliche Probanden, sodass die untersuchte Stichprobe als unabhängige Stichprobe klassifiziert wurde (Kundt und Krentz 2008). Es wurden folglich statistische Testverfahren für unabhängige Stichproben verwendet.

Zur Testung auf relevante Mittelwertunterschiede bei normal-verteilten Parametern in beiden Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Zur Auswertung werden im Folgenden die Prüfgröße T , die Anzahl der Freiheitsgrade df und die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben. Zum Vergleich nicht normal-verteilter Parameter in den unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt, welcher auf der Vergabe von Rangsummen basiert. Die Präsentation der Ergebnisse dieses Tests erfolgt im Weiteren durch die Angabe der Teststatistik U und der Signifikanz p des Tests (Krentz 2008).

Es erfolgten außerdem Korrelationsanalysen zur zweiseitigen Testung der Zusammenhänge zwischen der Echogenität der SN und den einzelnen Parametern. Die Richtung und Stärke der Korrelation wird im Folgenden durch den Korrelationskoeffizienten r und die Aussagekraft der Korrelation durch die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben. Zur Korrelationsanalyse zwischen den Flächeninhalten der echogenen Areale der SN und den erhobenen Parametern verwendeten wir den parametrischen Pearson-Test bei normalverteilten, sowie den nicht-parametrischen Spearman-Test bei nicht-normalverteilten Labor- und Blutbildparametern und klinischen Angaben (Krentz 2008). Zur Analyse dichotomer Variablen (z. B. anamnestischer Einnahme von NSAR oder Vorhandensein eines Diabetes mellitus) wurde die Variable *Hyperechogenität der SN* anhand des o. g. Cut-offs von $0,25 \text{ cm}^2$ gruppiert und so ebenfalls in ein nominales Merkmal überführt. Es konnte anschließend eine Analyse mit dem χ^2 -Test erfolgen. Das Signifikanzniveau der durchgeführten statistischen Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die Datenauswertung erfolgt mit dem Programm *SPSS 15.0 für Windows* (Inc. Prentice Hall International, Chicago, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristika und klinische Parameter des analysierten Patientenkollektivs

Von den 193 in die Studie eingeschlossenen Patienten (Tab. 14) waren 74 Personen weiblichen Geschlechts. Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Datenerfassung im Durchschnitt 67,0 ($\pm 10,3$) Jahre. Bei Erkrankungsbeginn hatten die Probanden ein durchschnittliches Alter von 59,9 ($\pm 11,6$) Jahren. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 7,39 ($\pm 6,3$) Jahre.

Die untersuchten Patienten erreichten im Mittel Werte von 35,7 ($\pm 19,7$) Punkten in der Evaluation ihrer motorischen Fähigkeiten mittels UPDRS-III in der medikamentösen Off-Phase. Im Patientenkollektiv fand sich bei 93 Patienten eine akinetisch-rigide Form der Erkrankung (Korchounov et al. 2004). Bei 43 Patienten konnte eine tremordominante Form und bei 57 Patienten eine Verlaufsform vom Äquivalenztyp festgestellt werden. Die Familienanamnese wies bei zwölf Patienten (6,2%) auf einen Morbus Parkinson oder parkinson-ähnlichen Ruhetremor bei einem Verwandten ersten Grades hin.

In der TCS wurde bei sechs (3%) Parkinson-Patienten eine normale SN-Echogenität gefunden. Eine moderate Hyperechogenität fand sich bei 31 (16%) und eine starke Hyperechogenität bei 156 (81%) Patienten. Die mittlere SN-Echogenitätsgröße (einschließlich bilateraler Messungen) aller Parkinson-Patienten betrug 0,27 ($\pm 0,05$) cm². Bei 18 Probanden (9,3%) war, bei Insuffizienz des transtemporalen Schallfensters der kontralateralen Seite, nur die SN einer Seite beurteilbar.

Es wurde, sofern bilaterale Werte für einen Probanden vorlagen, für die weiteren statistischen Analysen jeweils nur der höhere Wert der echogenen Areale beider Substantiae nigrae verwendet und die Studienpopulation zur weiteren Analyse der Daten anhand der Echogenität der SN in zwei Gruppen eingeteilt, wie bereits im vorangehenden Kapitel geschildert. Der ersten Gruppe wurden alle Probanden mit moderat hyperechogener, sowie sechs Probanden mit normal echogener SN zugeordnet, der zweiten Gruppe alle Probanden mit deutlich hyperechogener SN.

Tabelle 14: Charakteristika des Patientenkollektivs

	Gruppe 1 (moderate oder normale SN-HE)	Gruppe 2 (deutliche SN-HE)	p-Wert für Gruppenvergleich
Zahl der Patienten (n)	37	156	-
Geschlecht, (weiblich/männlich)	20/17	54/102	0,029 ^a
Alter, MW \pm SA (Jahre)	68,4 \pm 7,7	66,6 \pm 10,9	0,26 [*]
Alter bei Erkrankungsbeginn, MW \pm SA (Jahre)	62,6 \pm 8,9	58,7 \pm 12,0	0,03 [*]
Dauer der Erkrankung, MW \pm SA (Jahre)	5,43 \pm 5,39	7,7 \pm 6,36	0,03 [°]
Subtyp des IPS, AR/ÄT/TD (n)	21/7/9	72/50/34	0,53 [°]
Positive FA für IPS (n)	3	9	0,60 ^a
UPDRS-III-Wert, (MW \pm SA)	31,3 \pm 16,3	31,9 \pm 18,1	0,98 [°]
MMST-Wert, (MW \pm SA)	23,3 \pm 7,3	24,6 \pm 5,6	0,81 [°]

FA = Familienanamnese, AR = akinetisch-rigide Verlaufsform, TD = temordominante Verlaufsform, ÄT = Äquivalenztyp, SN-HE = Hyperechogenität der SN, UPDRS-III = motorische Testbatterie der *Unified Parkinson Disease Rating Scale*, MMST = Mini-Mental-Status-Test, SN-H MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, ° = unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests, * = unter Verwendung des t-Tests, ^a = unter Verwendung des χ^2 -Tests

3.2 Ergebnisse der Analyse von Speichermetallen im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

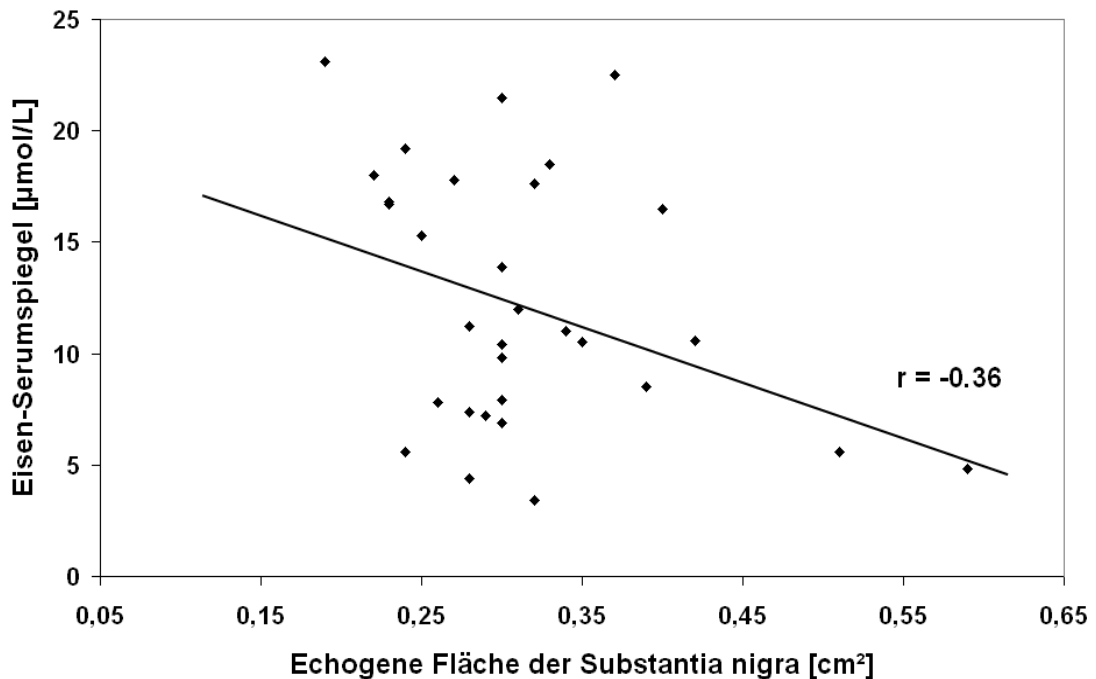
3.2.1 Eisen und eisen-assoziierte Parameter

Die Werte für Eisen im Serum (n= 31) zeigten sich in der Gruppe mit hyperechogener SN niedriger ($11,32 (\pm 5,34) \mu\text{mol/l}$) als in der Gruppe mit moderate hyperechogener bzw. normal echogener SN ($16,57 (\pm 5,87) \mu\text{mol/l}$); $t(29) = 2,12$, $p = 0,042$). Insgesamt zeigte sich der Mittelwert für Eisen im beobachteten Kollektiv mit $12,34 (\pm 5,75) \mu\text{mol/l}$ eher niedrig, jedoch innerhalb der Referenzbereiche für Männer und Frauen. Es zeigte sich bei genauerer Aufschlüsselung kein relevanter Unterschied der mittleren Eisen-Werte im Serum in Bezug auf das Geschlecht (männlich: $11,56 (\pm 5,64) \mu\text{mol/l}$; n=14 vs. weiblich: $12,98 (\pm 5,92) \mu\text{mol/l}$; n= 17; $p = 0,5$), wobei sich auch hier die Werte im unteren Drittel der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche aufhielten.

Es fiel außerdem auf, dass Patienten, die einen erstgradigen Verwandten mit Morbus Parkinson oder einem parkinson-ähnlichen Ruhetremor (n= 12 (6,2%)) hatten, niedrigere Serum-Eisen-Spiegel aufwiesen als Patienten ohne derartige positive Familienanamnese ($6,2 \mu\text{mol/l} \pm 2,5$ vs. $13,0 \mu\text{mol/l} \pm 5,6$, $t(df) = 3,8 (4,7)$; $p = 0,014$), wobei sich deren SN-Echogenitätsareale nicht wesentlich unterschieden ($0,25 \text{ cm}^2 (\pm 0,06)$ vs. $0,27 \text{ cm}^2 (\pm 0,06)$; $p = 0,29$; Mittelwerte in Bezug auf bilaterale SN-Größe angegeben).

In der Korrelationsanalyse fand sich eine negative Korrelation des Serum-Eisens mit der Echogenität der SN im Spearman-Test ($r = -0,36$; $p = 0,049$).

Abbildung 6: Korrelation des Serum-Eisen-Spiegels zur echogenen Fläche der SN



Es fand sich im Übrigen keine Korrelation des Parameters Eisen im Serum zum Serum-CRP ($r = -0,33$; $p = 0,12$), zur BSG ($r = 0,07$; $p = 0,79$) oder zur Leukozytenzahl im Blut ($r = 0,12$; $p = 0,59$). Eine valide Korrelationsanalyse zwischen Eisen und Fibrinogen bzw. Eisen und Caeruloplasmin war aufgrund der geringen Zahl an Wertepaaren nicht möglich.

Es erfolgte außerdem die Analyse der eisen-assoziierten Proteine Ferritin und Transferrin. Leider wurde für diese Parameter aufgrund des retrospektiven Designs der Studie jeweils nur eine geringe Datenmenge ($n < 10$) erhoben, sodass nicht-parametrische Tests zur Auswertung durchgeführt wurden. Es zeigte sich für beide Parameter keine Korrelation zum hyperechogenen Areal der SN. Anhand der durch das Labor vorgegebenen Referenzbereiche für beide Parameter fiel auf, dass die Werte für Transferrin im untersuchten Kollektiv (Median = 1,75 (1,7; 1,93) g/l) leicht unterhalb des Referenzbereiches (2-3,6 g/l) lagen. Der Mittelwert für den Ferritin-Spiegel im Serum lag bei männlichen und weiblichen Probanden jeweils im Referenzbereich. Da die Werte insgesamt stark differierten, wurde zusätzlich der Median für den Parameter Ferritin im Gesamtkollektiv ermittelt (Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) = 188 (106; 321) µg/l), welcher normwertig ausfiel.

Tabelle 15: Statistische Analyse der Parameter des Eisenstoffwechsels: Deskriptive Statistiken und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Anzahl der Werte (n)	Deskriptive Statistik		Korrelation zum SN-Areal	
		Gruppe 1 (moderate oder normale SN-HE); (n)	Gruppe 2 (deutliche SN-HE); (n)	r	p
Eisen	31	17,4 µmol/l (16,7; 18,9); n=6	10,5 µmol/l (7,4;15,3); n=25	- 0,36°	0,049°
Ferritin	9	188 µg/l (-; -); n=1	167,5 µg/l (91,25;339,75); n=8	0,31*	0,45*
Transferrin	8	1,7 g/l (-;-); n=1	1,8 g/l (1,;/1,95); n=7	0,34*	0,45*

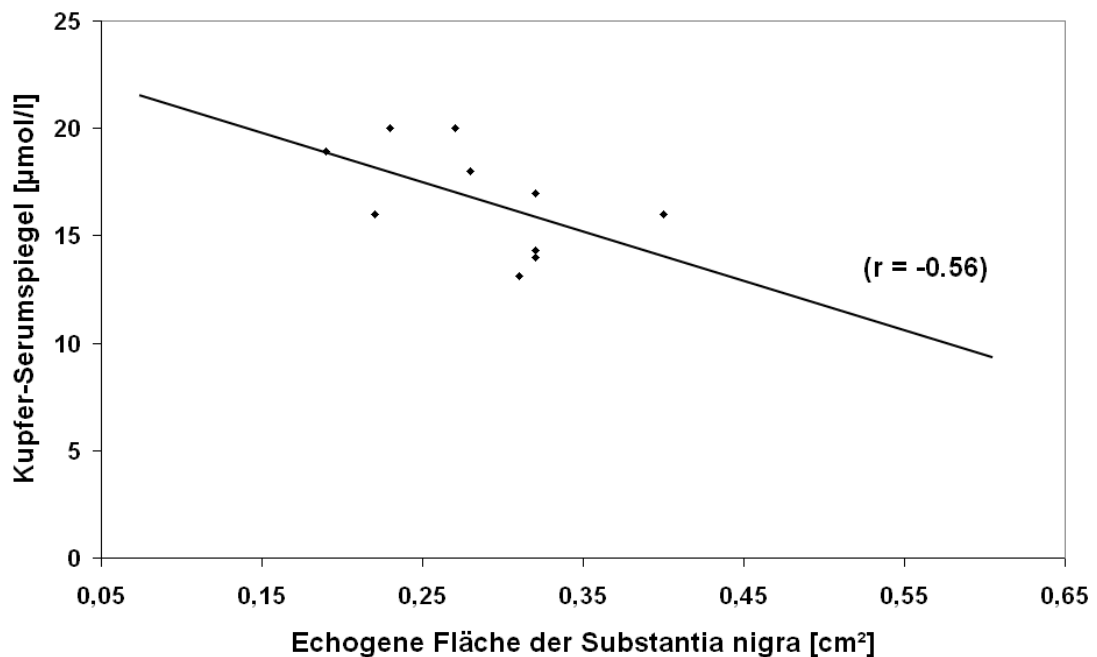
deskriptive Statistiken sind als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, ° = Pearson-Korrelationstest, * = Spearman-Korrelationstest

3.2.2 Kupfer und kupfer-assoziierte Parameter

Es wurden nur bei wenigen Patientien im untersuchten Kollektiv (n=12) Werte für Kupfer und Caeruloplasmin bestimmt. Aufgrund der erschwerten Interpretierbarkeit des Shapiro-Wilk-Tests fanden zur weiteren Analyse nicht-parametrische Tests Verwendung.

Die Werte für Kupfer (n=12) im peripheren Blut unterschieden sich nicht relevant zwischen der Gruppe mit moderat hyperechogener bzw. normal echogener SN (Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) = 18,9 (17,45; 19,45) µmol/l; n=3) und der Gruppe mit deutlich hyperechogener SN (Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) = 16 (14;17,2) µmol/l; n=9); U=6; p=0,21. Im Spearman-Test zeigte sich ein Trend mit einer negativen Korrelation der Kupfer-Werte im Serum zur Echogenität der SN - eine Signifikanz dieses Befundes zeigte sich jedoch nicht (r= - 0,56; p=0,095). Insgesamt fanden sich die Serum-Kupfer-Werte des Patientenkollektivs innerhalb des Referenzbereiches (11,6-20,6 µmol/l).

Abbildung 7: Korrelation des Serum-Kupfer-Spiegels zur echogenen Fläche der SN



Für den Parameter Caeruloplasmin im Serum ($n=12$), der sich insgesamt normwertig (0,2-0,6 g/l) zeigte, fand sich ebenfalls im Mittel kein relevanter Unterschied zwischen der Gruppe mit fehlender bzw. moderater Hyperechogenität (Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) = 0,37 (0,35; 0,44) g/l; $n=3$) und deutlicher Hyperechogenität (Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) = 0,37 (0,26; 0,45) g/l ; $n=9$) der SN; $U=12$; $p=0,86$. Es zeigte sich keine Korrelation der Serum-Caeruloplasmin-Spiegel zur Echogenität der SN im Spearman-Test ($r= -0,3$; $p=0,39$). Eine Korrelationsanalyse zu den Eisen-Spiegeln im Plasma konnte aufgrund geringer Datenmengen sowohl für Kupfer, als auch für Caeruloplasmin nicht erfolgen.

Tabelle 16: Statistische Analyse der Parameter des Kupfer-Stoffwechsels: Deskriptive Statistiken, Gruppen-Vergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Anzahl der Werte (n)	Deskriptive Statistik*		Mann-Whitney- U-Test	Korrelation zum SN-Areal
		Gruppe 1 (moderate oder normale SN-HE); (n)	Gruppe 2 (deutliche SN-HE); (n)		
Kupfer	12	18,9 µmol/l (17,45; 19,45); n=3	16 µmol/l (14;17,2); n=9	U= 6 p= 0,21	r= - 0,56* p= 0,095*
Caeruloplasmin	12	0,37 g/l (0,35; 0,44); n=3	0,37 g/l (0,26; 0,45); n=9	U= 12 p= 0,86	r= - 0,3* p= 0,39*

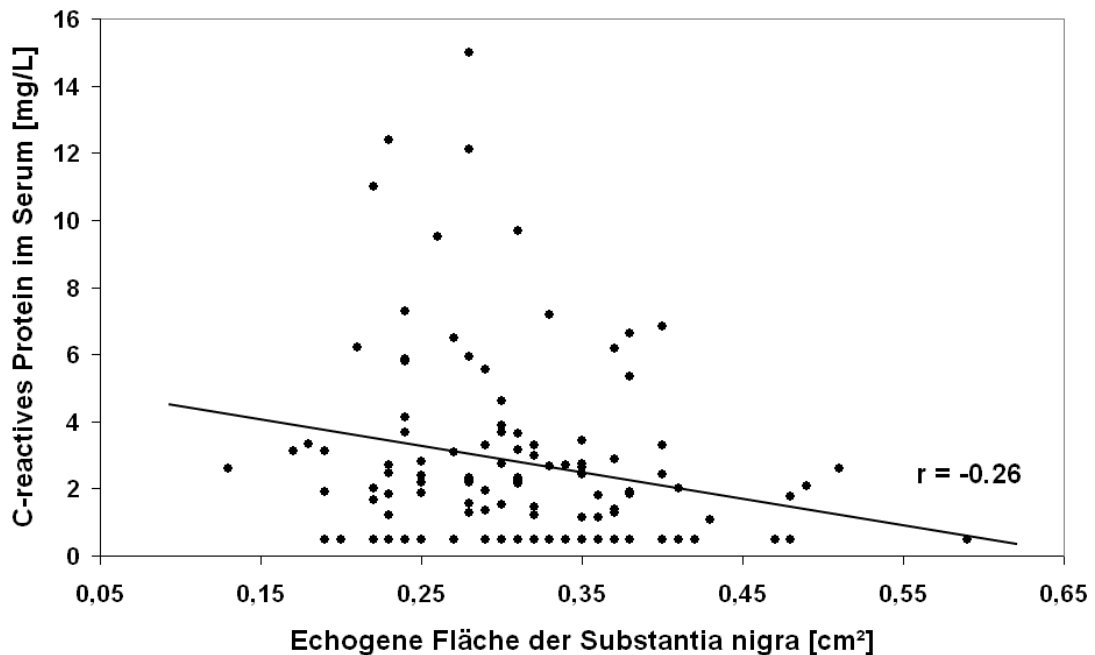
*deskriptive Statistiken sind als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben; U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, r = Korrelationskoeffizient, * = Spearman-Korrelationstest

3.3 Ergebnisse der Analyse inflammatorischer Biomarker im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

In den Mittelwertvergleichen der beiden Gruppen, unterteilt anhand der Größe des echogenen Areals der SN, fanden sich in der Gruppe mit stark hyperechogener SN niedrigere Werte für CRP (2,11 (± 2,71) mg/l; mittlerer Rang: 59,07) als in der Gruppe mit normaler oder moderater Hyperechogenität der SN (3,43 (± 3,29) mg/l; mittlerer Rang: 76,79; U=857; p=0,026).

In einer weiterführenden Analyse mit dem Ziel des Ausschlusses sonografischer Extremwerte schlossen wir Echogenitätsareale > 0,45 cm² (n=5) aus der Analyse aus. Auch CRP-Werte >12 mg/l (n=2) wurden, zur Prävention einer Verzerrung durch eventuell vorliegende klinisch inapparente Infektionen, zur Datenauswertung eliminiert. Die Mittelwertunterschiede in Gruppe 1 und 2 zeigten sich weiterhin signifikant (p= 0,024). Letztlich wurden 187 der 193 Patienten in die Datenanalyse für inflammatorische Parameter übernommen. Im Spearman-Test korrelierten größere SN-Echogenitätsareale mit niedrigeren CRP-Spiegeln im Serum (r = - 0,26, p = 0,003).

Abbildung 8: Korrelation des Serum-CRP-Spiegels zur echogenen Fläche der SN



Auch für die BSG konnten im Gruppenvergleich der mittleren Ränge höhere Werte bei der Gruppe mit geringerem echogenen Areal der SN (15,64 mm/h (\pm 11,22), mittlerer Rang: 66, 36) im Vergleich zur Patienten-Gruppe mit stark hyperechogener SN (9,74 mm/h (\pm 8,11), mittlerer Rang: 48,10; U= 575; p=0,011) konstatiert werden. Es ergab sich allerdings keine Korrelation der BSG mit der SN-Echogenität ($r = -0,15$, p=0,119).

Für die Leukozyten-Zahl im peripheren Blut fanden sich keine Unterschiede der Mittelwerte beider Gruppen ($6,88 \times 10^9/l$ ($\pm 2,3 \times 10^9/l$) vs. $6,73 \times 10^9/l$ ($\pm 2,04 \times 10^9/l$); t (128)= 0,33; p= 0,74). Ebenso fand sich keine Korrelation der Leukozytenzahl zur Größe des echogenen Areals der SN ($r = 0,11$; p= 0,9).

Auch der Parameter Fibrinogen wurde in seiner Bedeutung als Akute-Phase-Protein beleuchtet. Aus der Analyse wurden, wie bei den anderen inflammatorischen Parametern, Patienten mit Anhalt für eine akute Infektion, Entzündung, Trauma oder vaskuläre Ereignisse entfernt. Insgesamt wurde nur eine geringe Zahl von Werten erhoben und in die Analyse eingeschlossen (n=11). Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs waren keine sichere Prüfung auf Normalverteilung und kein Gruppenvergleich der Mittelwerte möglich. Die Korrelationsanalyse erfolgte mittels des nicht-parametrischen Spearman-Tests und zeigte keine Korrelation des Fibrinogens mit

der Echogenität der SN ($r = 0,12$; $p = 0,717$). Insgesamt fanden sich die Entzündungsparameter im Mittel normwertig.

Tabelle 17: Statistische Analyse der Inflammatorischen Parameter: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Anzahl der Werte (n)	Deskriptive Statistik (MW \pm SA)		Gruppenvergleiche T-Test/U-Test	Korrelation zum SN-Areal
		Gruppe 1 (moderate oder normale SN-HE); n	Gruppe 2 (deutliche SN-HE); n		
CRP	124	3,43 mg/l ($\pm 3,29$); n=24	2,11 mg/l ($\pm 2,71$); n=100	U= 857 p= 0,026	r= - 0,26* p= 0,003*
BSG	103	15,64 mm/h ($\pm 11,22$); n=22	9,74 mm/h ($\pm 8,11$); n=81	U= 575 p= 0,011	r= - 0,15* p= 0,12*
Leukozyten	130	$6,88 \times 10^9/l$ ($\pm 2,3 \times 10^9/l$); n=25	$6,73 \times 10^9/l$ ($\pm 2,04 \times 10^9/l$); n=105	t (128)= 0,33 p= 0,74	r= 0,11° p= 0,9°
Fibrinogen	11	0,9 g/l (-); n=1	3,3 g/l (2,85; 4,85) ^a ; n=10	---	r= 0,12* p= 0,72*

* = Spearman-Korrelationstest, ° = Pearson-Korrelationstest, ^a = Angabe der deskriptiven Statistik als Median mit 25. und 75.Perzentile; U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, t = Prüfgröße des t-Tests, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.4 Ergebnisse der Analyse zur Einnahme von nicht-steriodalen Antirheumatika

Im Hinblick auf indirekte Hinweise für eine Neuroinflammation und potenzielle neuroprotektive Eigenschaften bestimmter Medikamente wurde auch die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) im untersuchten Patientenkollektiv beleuchtet. Von 193 Patienten nahmen 80 Patienten (ca. 42,5%) NSAR regelmäßig ein, 82 Patienten (41,5%) nahmen keine NSAR ein und bei 31 Patienten (16%) konnte anhand der Akten dokumentiert keine Angabe zur Einnahme von NSAR gemacht werden. Im χ^2 -Test fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR und der Echogenität der SN ($\chi^2(1) = 0,109$; $p = 0,742$; $\Phi = 0,026$). Innerhalb der Patienten, die NSAR einnahmen, hatten ca. 17,5% eine normale oder moderate SN-HE, während 82,5% eine deutliche SN-HE aufwiesen. Innerhalb der untersuchten Population ohne NSAR-Einnahme zeigten 19,5% eine normale oder moderate SN-HE und 80,5% eine deutliche SN-HE.

Es wurde außerdem überprüft, ob sich durch die Einnahme von NSAR im Gruppenvergleich signifikante Mittelwertunterschiede der Entzündungsparameter im Kollektiv zeigten. Exemplarisch wurde dies anhand der Werte für das CRP, die BSG und die Leukozyten im peripheren Blut überprüft. Es fanden sich hier weder für das CRP ($p = 0,43$), noch für die BSG ($p = 0,89$) oder die Leukozyten-Zahl ($p = 0,42$) im Kollektiv Mittelwertunterschiede zwischen der Gruppe mit und ohne NSAR-Einnahme.

Tabelle 18: Statistische Analysen zum Verhalten inflammatorischer Parameter in den Gruppen mit und ohne NSAR-Einnahme: Deskriptive Statistiken und Gruppenvergleiche

Parameter	Anzahl der Parameter (n)	Deskriptive Statistik (mittlerer Rang bzw. MW± SA; n)		Ergebnis des Gruppenvergleiches in T-Test bzw. U-Test
		Gruppe ohne NSAR-Einnahme	Gruppe mit NSAR-Einnahme	
CRP	124	MR= 64,89; n=65	MR= 59,86; n=59	U= 1762 p= 0,43*
BSG	103	MR= 51,62; n=54	MR= 52,42; n=49	U= 1302,5 p= 0,89*
Leukozyten	130	6,62 x10 ⁹ /l (± 1,6); n=68	6,92 x10 ⁹ /l (± 2,5); n=62	t(101,9)= - 0,8 p= 0,42°

* = Mann-Whitney-U-Test, ° = T-Test; MR = mittlerer Rang, U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, t = Prüfgröße des t-Tests, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.5 Ergebnisse der Analyse von Blutbildparametern im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

Die Ergebnisse des T-Tests und der Korrelationsanalyse in Bezug auf Leukozyten wurden bereits im Vorfeld (Vlg. Kap. 3.3.) präsentiert. Für die Zahl der Erythrozyten im peripheren Blut sowie sämtliche der untersuchten Färbeindizes ergaben sich in den Mittelwertvergleichen keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit hyperechogener SN und normal echogener bzw. moderat hyperechogener SN. Es fand sich außerdem keine Korrelation eines Blutbildparameters zur Hyperechogenität der SN. Es ist anzumerken, dass im Rahmen dieser Analyse für die Werte der Erythrozyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits keine geschlechtsspezifische Trennung erfolgte. Für den Parameter „Anämie“ wird diese im Folgenden vorgenommen.

Tabelle 19: Statistische Analysen von Blutbildparametern und Erythrozyten-Färbeindizes: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Erythrozyten	Hämoglobin	Hämatokrit	MCV	MCH	MCHC
Anzahl der Werte (n)	158	158	158	157	157	157
MW± SA der Gruppe 1 (normale oder moderate SN-HE); n	4,47 ± 0,4 x 10 ¹² /l (n=29)	8,38 ± 0,87 mmol/l (n=29)	0,40 ± 0,04 (n=29)	89,83 ± 3,72 fl (n=29)	1,88 ± 0,11 fmol (n=29)	20,87 ± 0,77 mmol/l (n=29)
MW± SA der Gruppe 2 (deutliche SN-HE); n	4,52 ± 0,51 x 10 ¹² /l (n=29)	8,56 ± 0,94 mmol/l (n=129)	0,48 ± 0,77 (n=129)	90,42 ± 4,14 fl (n=128)	1,9 ± 0,1 fmol (n=128)	21,03 ± 0,63 mmol/l (n=128)
T-Test/ Mann-Whitney- U-Test	t= - 0,46 (156)	t= - 0,95(156)	U=1664	t= - 0,71 (155)	t= - 1,17 (155)	t= - 1,13 (155)
p	0,65	0,343	0,352	0,479	0,245	0,261
Korr.- Test*	- 0,004	0,03	0,09	0,06	0,07	0,04
p	0,956	0,688	0,263	0,435	0,416	0,622

*= Korrelationsanalysen der hämatologischen Parameter zur echogenen Fläche der SN, U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, t = Prüfgröße des t-Tests, df= Freiheitsgrade der T-Verteilung, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.6 Ergebnisse der Analyse von anämie-assoziierten Stoffwechselfparametern im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

Es wurden außerdem Vitamin B12 und Folsäure als anämie-assoziierte Stoffwechselfparameter im Kollektiv erhoben. Im Falle einer Anämie erlauben diese eine weitere Einordnung. Der Shapiro-Wilk-Test zeigte für beide Parameter, dass diese im Kollektiv nicht-normalverteilt waren, sodass zur Auswertung nicht-parametrische Tests Verwendung fanden. Im Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mittelwerte beider Parameter in den verschiedenen Echogenitätsgruppen fand sich kein Gruppenunterschied. Des Weiteren fand sich keine Korrelation der Parameter Vitamin B12 oder Folsäure zur Echogenität der SN.

Tabelle 20: Statistische Analyse der anämie-assoziierten Stoffwechselfparameter: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Anzahl der Werte n	Deskriptive Statistik MW±SA		Gruppenvergleich/Mann-Whitney-U-Test	Spearman-Korrelation zum SN-Areal
		Gruppe mit normaler oder moderater SN-HE	Gruppe mit deutlicher SN-HE		
Vitamin B12	32	391 pg/ml (± 182,76); n=6; MR=19,5	349 pg/ml (± 193,42); n=26; MR=15,81	U= 60 p= 0,41	r= - 0,3 p= 0,1
Folsäure	29	6,3 ng/ml (± 2); n=6; MR=13,75	7,3 ng/ml (± 3,5); n=23; MR=15,33	U= 61,5 p= 0,69	r= - 0,1 p= 0,6

MR = mittlerer Rang, U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.7 Ergebnisse der Analyse des Parameters Anämie im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

Da eine Eisenstoffwechselstörung für das IPS postuliert wurde (Logroscino et al. 1997) und Eisenmangel eine der häufigsten Ursachen für eine Anämie darstellt (Powers und Buchanan 2014), war ebenso das Verhalten des Parameters „Anämie“ in Bezug auf die Echogenität der SN von großem Interesse. Das Patientenkollektiv wurde, wie bereits im Vorfeld beschrieben (vgl. Kap. 2.2.2.1.), anhand der geschlechtsspezifischen Referenzwerte der WHO für Hämoglobin in eine Gruppe mit Anämie und eine Gruppe ohne Anämie unterteilt. Insgesamt konnte bei 158 Patienten des Kollektivs eine Aussage zum Vorhandensein bzw. Fehlen einer Anämie getroffen werden. Von diesen lag bei ca. 19% (30 Patienten) eine Anämie vor, bei ca. 81% der Patienten bestand keine Anämie. Es fand sich keine Assoziation des Vorhandenseins einer Anämie zum Geschlecht der Patienten ($\chi^2(1) = 0,34$; $p = 0,56$; $\Phi = -0,05$), wobei ca. 20% der männlichen Probanden und 16,7% der weiblichen Probanden unseres Kollektivs eine Anämie aufwiesen.

Innerhalb der Gruppe mit Anämie fand sich bei 6 Patienten (20%) eine normale Echogenität der SN bzw. moderate SN-HE und bei 24 Patienten (80%) eine deutliche SN-HE. Zwischen den Gruppen mit ($0,30 \text{ cm}^2 (\pm 0,05)$) und ohne ($0,30 \text{ cm}^2 (\pm 0,06)$) Anämie zeigten sich insgesamt aber keine Mittelwertunterschiede in der Größe der echogenen Areale der SN ($t(150) = 0,29$; $p = 0,77$). In der Korrelationsanalyse mittels χ^2 -Test fand sich keine Assoziation zwischen dem Parameter Anämie und der Echogenität des SN-Areals ($\chi^2(1) = 0,067$; $p = 0,796$; $\Phi = -0,021$).

3.7.1 Einordnung des Parameters Anämie beim IPS

Im Kollektiv der Patienten mit Anämie ($n=30$) fanden sich 21 männliche und 9 weibliche Probanden. Es wurden insgesamt nur bei 33,3% ($n=10$) der anämischen Patienten Werte für Eisen im Serum sowie bei je 26,7% ($n=8$) Werte für Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel im Blut bestimmt. Insgesamt fanden sich bei den Patienten mit Anämie in 73,3% ($n=22$) normozytäre, in 16,7% ($n=5$) makrozytäre und in 6,7% ($n=2$) mikrozytäre Anämie-Formen.

In Bezug auf das färberische Verhalten zeigte sich bei 63,3% ($n=19$) eine Normochromie und bei 33,3% ($n=10$) eine Hyperchromie unter den anämischen Patienten. In einem Fall wurden keine Färbeindizes bestimmt.

In Bezug auf die Ursache für eine Anämie fand sich in 16,7% der Fälle (n=5) ein manifester Eisenmangel, in 10% (n=3) ein Vitamin-B12-Mangel und in 10% (n=3) ein Folsäure-Mangel als Ursache. Bei 3 Probanden von den genannten lagen kombinierte Mangelzustände zweier Parameter (Vitamin B12- und Folsäure-Mangel (n=2) und Eisen- und Vitamin B12-Mangel (n=1)) vor, wobei jedoch nicht alle der o. g. Parameter bei den jeweiligen Patienten erfasst wurden. Bei einem Großteil der Patienten konnte aufgrund mangelnder Werte für alle drei Parameter (53,3%; n=16) keine Relation zu Stoffwechselfparametern untersucht werden, bei 23,3% war die Erfassung der Stoffwechselfparameter inkomplett erfolgt.

Zur weiteren Einordnung der Anämie im untersuchten Patientenkollektiv mit IPS wurden einige Proteine, Vitamine, Eisen als Speichermetall und Komponente des Hämoglobins, die Färbeindizes sowie der CRP-Wert, die BSG und Leukozyten im Blutbild als Marker für Inflammation erneut unter dem Aspekt der Assoziation zum Parameter Anämie und Korrelation mit dem Hämoglobin-Wert im peripheren Blut analysiert.

Der Parameter Anämie wurde gruppiert in „nicht vorhanden“ und „vorhanden“. Für die einzelnen Parameter wurden der T-Test bei normalverteilten bzw. der U-Test bei nicht-normalverteilten Daten zum Gruppenvergleich der Mittelwerte durchgeführt. Es zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede der Gruppen für Variablen Vitamin B12 ($p=0,32$), Folsäure ($p=0,35$), Ferritin ($p=0,19$), Transferrin ($p=0,89$) und Caeruloplasmin ($p=0,15$), wohl aber für den Parameter Eisen im Serum ($p<0,005$) und die Leukozytenzahl im Blut ($p=0,042$), die in der anämischen Gruppe deutlich niedriger waren als in der nicht-anämischen Gruppe ($p<0,005$). Die Parameter CRP ($p=0,035$) und BSG ($p<0,005$) hingegen fielen in der Gruppe mit Anämie höher aus als in der Gruppe ohne Anämie.

Es zeigte sich in den Korrelationsanalysen keine Assoziation der Parameter Vitamin B12 ($p=0,4$) und Transferrin ($p=0,64$) zum Hämoglobin-Wert im peripheren Blut. Von Interesse sind die negativen, wenn auch nicht signifikanten Korrelationen der Akute-Phase-Proteine CRP ($r=-0,15$; $p=0,095$), Caeruloplasmin ($r=-0,3$; $p=0,35$) und Ferritin ($r=-0,48$; $p=0,19$) zum Hämoglobin-Wert im Blut der Parkinson-Patienten. Die Werte für Eisen ($r=0,45$; $p=0,01$) und Folsäure ($r=0,38$; $p=0,045$) hingegen zeigten eine positive Korrelation zum Hämoglobin-Wert im Blut. Auf den Vergleich der Mittelwerte und Korrelationsanalysen für die Färbeindizes wurde verzichtet, da der Parameter „Anämie“ über den Hämoglobin-Wert im Blut definiert wurde, welcher konsekutive bei Patienten mit Anämie niedriger ausfällt.

Tabelle 21: Laborwerte und deren Assoziation zum Parameter Anämie: Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zum Hämoglobin-Wert

Parameter	n	Gruppenstatistik		Gruppen- vergleich in Bezug auf Anämie	Korrelation zu Hämoglobin
		MW±SA bzw. mittlerer Rang			
		Gruppe ohne Anämie	Gruppe mit Anämie		
Vitamin B12	31	385,9 pg/ml (± 199,8); n=23; MR=17	291,5 pg/ml (±150,6); n=8; MR=13,1	U= 69 p= 0,32	r= 0,16 p= 0,4*
Folsäure	28	7,34 ng/ml (± 3,4); n=20; MR=15,5	5,85 ng/ml (± 2,1); n=8; MR=12,1	U= 61 p= 0,35	r= 0,38 p= 0,045*
Eisen	31	14,3 µmol/l (± 5,9); n= 21	8,23 µmol/l (± 2,3); n= 10	t(28,4)= 4,1 p <0,005	r= 0,45 p= 0,01°
Ferritin	9	76,5 µg/l (40,25; 178,5); MR= 3,5; n=4 ^a	189 µg/l (188; 321); MR= 6,2; n=5 ^a	U= 4 p= 0,19	r= - 0,48 p= 0,19*
Transferrin	8	1,75 g/l (1,68; 1,98); MR= 4,25; n=4 ^a	1,8 g/l (1,7; 1,93); MR= 4,75; n=4 ^a	U= 7 p= 0,89	r= 0,2 p= 0,64*
CRP	124	2,05 mg/l (± 2,44); MR= 59,5; n=103	3,92 mg/l (± 4,13); MR=77,21; n=21	U= 772,5 p= 0,035	r= - 0,15 p= 0,095*
BSG	103	8,98 mm/h(± 6,51); MR= 46,4; n=86	21,24 mm/h (±13,16); MR= 80,2; n=17	U= 252 p< 0,005	r= - 0,497 p< 0,005*
Leukozyten	130	6,93 (±2,13); n=108	5,94 (±1,62); n=22	t(128)= 2,06 p= 0,042	r= 0,22 p= 0,005°
Caerulo- plasmin	12	0,35 g/l (0,28; 0,38); n=10; MR=5,7 ^a	0,57 g/l (0,54;0,6); n=2; MR=10,5 ^a	U= 2 p= 0,12	r= - 0,3 p= 0,35*

* = Spearman-Korrelationstest, ° = Pearson-Korrelationstest, ^a = Angabe der deskriptiven Statistik als Median mit 25. und 75.Perzentile; CRP = C-reaktives Protein im Serum, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, t = Prüfgröße des t-Tests, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.8 Ergebnisse der Analyse von Stoffwechselparametern im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

3.8.1 Ergebnisse der Analyse von Parametern der Glykämielage und Korrelation zur SN-HE

Zur Erfassung der Glykämielage der untersuchten Patienten wurden die Glukose im Blut (BZ) und der Glykohämoglobin-Wert (HbA1C) herangezogen. Es zeigten sich keine Mittelwertunterschiede zwischen der Gruppe mit fehlender bzw. moderater SN-HE und der Gruppe mit deutlicher SN-HE in Bezug auf den Blutzucker (5,58 mmol/l (\pm 1,7) vs. 5,59 mmol/l (\pm 1,6); U=1601,5; p=0,55) oder den HbA1C-Wert (5,37 % (\pm 0,38) vs. 5,74% (\pm 0,9); U=332,5; p=0,138). Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen fanden sich innerhalb der angegebenen Referenzbereiche. Es fand sich außerdem keine Korrelation der Blut-Glukose (r= - 0,01, p=0,87) oder des HbA1C-Wertes (r= - 0,003; p=0,981) zur Echogenität der SN.

Insgesamt war eine Aussage zum Vorhandensein eines Diabetes mellitus für 163 Patienten möglich, von diesen litten 31 Patienten (ca. 19%) an einem Diabetes mellitus und bei 132 Patienten (81%) war keine pathologische Glukosetoleranz nachweisbar. Innerhalb der Gruppe der Diabetiker zeigten sich, wie zu erwarten war, die Werte für HbA1C (6,6 % (\pm 1,1) vs. 5,4% (\pm 0,4); p < 0,005) und Blutzucker (7,5 mmol/l (\pm 2,6) vs. 5,1 mmol/l (\pm 0,7); p < 0,005) höher als bei Probanden ohne eingeschränkte Glukosetoleranz.

Zwischen den Gruppen mit (0,30 cm² (\pm 0,05)) und ohne (0,30 cm² (\pm 0,06)) Diabetes mellitus fanden sich keine Mittelwertunterschiede in der Größe der echogenen Areale der SN (t(59,34)= 0,14; p= 0,89). Bezogen auf die gesamte untersuchte Population belief sich der Anteil der Diabetiker auf 16,1%.

Zur Feststellung einer möglichen Korrelation zwischen dem Diabetes mellitus und der Echogenität der SN wurden beide Parameter in nominale Merkmale überführt. Dabei wurde die Variable *Diabetes mellitus* nach Vorhandensein klassifiziert (vgl. Kap. 2.2.2.4.) und die Variable *Echogenität der SN* anhand der Größe des echogenen Areals mit dem Grenzwert 0,25 cm², wie bereits im vorangehenden Teil erläutert, in zwei Gruppen geteilt.

In der Analyse mittels χ^2 -Test zeigte sich keine Korrelation einer diabetischen Stoffwechsellaage zur Echogenität der SN ($\chi^2(1)=0,13$; $p=0,72$; $\Phi=0,03$).

Es fanden sich deutliche Unterschiede in der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erhebung zwischen Probanden mit (71,5 Jahre ($\pm 8,6$)) und ohne Diabetes (65,6 Jahre ($\pm 10,9$); $t(161)=-2,8$; $p=0,006$). Interessanterweise zeigte sich auch ein Trend hin zu einem höheren Alter bei Erkrankungsbeginn bei Diabetikern (62,9 Jahre ($\pm 10,8$)) im Vergleich zu Individuen ohne gestörte Glukosetoleranz (58,1 Jahre ($\pm 12,2$); $t(156)=-1,96$; $p=0,052$). Es fand sich kein Zusammenhang des Auftretens eines Diabetes mellitus zum Geschlecht der Patienten ($\chi^2(1)=0,11$; $p=0,75$; $\Phi=-0,03$). In unserem Kollektiv waren etwa 19,8% der männlichen und etwa 17,7% der weiblichen Probanden, für die eine Aussage zum Vorliegen der Erkrankung möglich war, an einem Diabetes mellitus erkrankt.

Da auch für den Diabetes mellitus eine Eisenstoffwechselstörung und inflammatorische Pathomechanismen diskutiert wurden (vgl. Kap. 1.2.3.1.2.), wurden außerdem die Parameter des Eisenstoffwechsels und der Inflammation zum Parameter Diabetes mellitus in Beziehung gesetzt. Die Serum-Spiegel für Eisen ($p=0,48$), Ferritin ($p=0,25$) und Transferrin ($p=0,82$) zeigten keine Gruppenunterschiede zwischen den Probanden mit und ohne Diabetes mellitus. Es zeigten sich außerdem keine Korrelationen des Eisens zum HbA1C-Wert ($r=-0,34$; $p=0,24$) oder zum Blutzucker ($r=0,09$; $p=0,66$). Sowohl für Ferritin ($r=0,23$; $p=0,61$) als auch für Transferrin ($r=-0,41$; $p=0,43$) und Caeruloplasmin ($r=0,25$; $p=0,44$) war ebenfalls keine Korrelation zum Blutzucker nachweisbar. Es ließen sich in Bezug auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus außerdem keine Mittelwertunterschiede für das CRP ($p=0,29$), die Leukozytenzahl im Blut ($p=0,57$) und die BSG ($p=0,1$) als inflammatorische Parameter feststellen. Jedoch fand sich eine positive Korrelation der BSG zum Blutzucker ($r=0,21$; $p=0,035$) und zum HbA1C-Wert ($r=0,31$; $p=0,019$) sowie der Trend einer positiven Assoziation erhöhter Leukozytenzahlen im Blut zum HbA1C ($r=0,23$; $p=0,069$). Für das CRP war keine Korrelation zur Glukose im Serum ($r=0,06$; $p=0,5$) oder dem Glykohämoglobin ($r=0,08$; $p=0,5$) nachweisbar. Die Leukozyten fanden sich ohne Korrelation zum Blutzucker ($r=0,08$; $p=0,38$).

3.8.2 Ergebnisse der Analyse des BMI und Korrelation zur SN-HE

Bei 131 Patienten (67,9%) der analysierten Kohorte war der BMI anhand der dokumentierten Daten ermittelbar. Von diesen zeigten etwa 55% einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Insgesamt lag der Mittelwert der analysierten Probanden ($25,5 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,62)$; $n = 131$) leicht oberhalb der von der WHO (WHO 2000) definierten Werte für das Normalgewicht, im Sinne einer Prä-Adipositas. Die Gruppenanalyse des BMI zeigte keine Mittelwertunterschiede zwischen der Gruppe mit moderater bzw. normaler SN-HE ($26,17 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,4)$) und deutlicher SN-HE ($25,31 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,7)$); $t(129) = 0,88$; $p = 0,38$. Es zeigte sich ebenfalls keine Korrelation des BMI zur Echogenität der SN ($r = -0,12$ $p = 0,17$). Aufgrund der Assoziation des BMI mit proinflammatorischen Prozessen wurden ebenfalls Korrelationsanalysen zwischen BMI und inflammatorischen Parametern durchgeführt. Diese zeigten keine Korrelationen zwischen BMI und CRP ($r = 0,15$; $p = 0,14$), BSG ($r = 0,16$; $p = 0,14$) oder der Leukozytenzahl ($r = -0,05$; $p = 0,61$) im Blut.

Tabelle 22: Statistische Analyse der Parameter der Glykämie und des BMI: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Anzahl der Werte (n)	Deskriptive Statistik (MW \pm SA)		Gruppenvergleiche /Mann-Whitney-U-Test bzw. T-Test	Korrelation zum SN-Areal
		Gruppe 1 (moderate oder normale SN-HE); n	Gruppe 2 (deutliche SN-HE); n		
BZ	148	5,58 mmol/l ($\pm 1,7$); n=29	5,59 mmol/l ($\pm 1,6$); n=119	U= 1601,5 p= 0,55	r= - 0,01 p= 0,87 *
HbA1C	74	5,37 % ($\pm 0,38$); n=15	5,74% ($\pm 0,9$); n=59	U= 332,5 p= 0,138	r= - 0,003 p= 0,98*
BMI	131	26,17 kg/m ² ($\pm 4,4$); n=28	25,31 kg/m ² ($\pm 4,7$); n=103	t(129)= 0,88 p= 0,38	r= - 0,12 p= 0,17 °

° = Pearson-Korrelationstest, * = Spearman-Korrelationstest; BZ = Blutzucker, HbA1C = Glykohämoglobin, BMI = Body-Mass-Index, U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, t = Prüfgröße des t-Tests, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.8.3 Ergebnisse der Analyse von Harnsäure und Harnstoff im Patientenkollektiv und Korrelation zur SN-HE

In Bezug auf die Harnsäure im Plasma war insgesamt nur eine geringe Anzahl von Werten (n=10) im Patientenkollektiv erhoben worden. Eine vergleichende Analyse der Gruppen, aufgeteilt nach dem SN-Areal, konnte nicht erfolgen. Es erfolgte, da keine sichere Aussage bezüglich einer Normalverteilung zu treffen war, die nicht-parametrische Spearman-Korrelationsanalyse. Hier ergab sich keine Korrelation der Harnsäure-Werte zum echogenen Areal der SN ($r = -0,43$; $p = 0,25$). Insgesamt fanden sich die Mittelwerte der Harnsäurespiegel im Serum bei den Frauen ($228,57 \mu\text{mol/l} \pm 37,17$; $n=7$) und Männern ($346 \mu\text{mol/l} \pm 50,23$; $n=3$), die in dieser Studie betrachtet wurden im Rahmen der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche (Frauen: $155\text{-}476 \mu\text{mol/l}$; Männer: $286\text{-}518 \mu\text{mol/l}$), waren jedoch jeweils im unteren Drittel dieser Bereiche anzusiedeln. Es zeigte sich im Übrigen keine Korrelation des Harnsäure-Spiegels zum Eisen ($p = 0,35$) oder inflammatorischen Parametern wie CRP ($p = 0,21$), BSG ($p = 0,6$) und Leukozytenzahl ($p = 0,08$) im Blut.

Für den Parameter Harnstoff im Plasma ($U=1528$; $p=0,15$) zeigte sich kein relevanter Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen unterschiedlicher SN-Echogenität. Es fand sich außerdem keine Korrelation der Harnstoff-Werte, die sich im Mittel innerhalb der vorgegebenen Referenzbereiche fanden, zur Echogenität der SN.

Tabelle 23: Statistische Analyse der Parameter Harnsäure und Harnstoff: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Parameter	Anzahl der Werte (n)	Deskriptive Statistik (MW± SA)		Gruppenvergleiche T-Test/U-Test	Korrelation zum SN-Areal
		Gruppe 1 (moderate oder normale SN-HE); n	Gruppe 2 (deutliche SN-HE); n		
Harnsäure	10	288 µmol/l (-;-); n=1 ^a	229 µmol/l (198; 296); n=9 ^a	---	r= - 0,43 p= 0,25 *
Harnstoff	156	5,4 mmol/l (± 1,8); n=29	6,4 mmol/l (± 3,3); n= 127	U=1528 p=0,15	r= 0,03 p= 0,16*

* = Spearman-Korrelationstest, ^a = Angabe der deskriptiven Statistik als Median mit der 25. und 75. Perzentile; U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.9 Ergebnisse der Analyse klinischer Parameter

Die erhobenen klinischen Parameter des Patientenkollektivs wurden ebenfalls auf eine Assoziation zur SN-HE hin untersucht. In Anbetracht der Ergebnisse der Untersuchung der laborchemischen Parameter wurden auch für die klinischen Parameter zusätzlich Korrelationsanalysen zu einigen Analyten, wie beispielsweise Eisen, Hämoglobin, Caeruloplasmin sowie CRP und BSG - stellvertretend für die inflammatorischen Parameter, durchgeführt.

3.9.1 Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer

Es zeigte sich eine signifikante, aber schwache Korrelation des Alters bei Erkrankungsbeginn und der Erkrankungsdauer zur Hyperechogenität der SN, wobei das Erstmanifestationsalter negativ ($r = -0,18$; $p = 0,02$) und die Erkrankungsdauer positiv ($r = 0,2$; $p = 0,009$) mit der Hyperechogenität korrelierten. Im Mittelwertvergleich zeigte sich auch die durchschnittliche Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Erhebung kürzer bei Patienten ohne SN-HE (5,43 ($\pm 5,39$) Jahre) als bei Patienten mit SN-HE (7,87 ($\pm 6,41$) Jahre; $U=2062,5$; $p = 0,028$).

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erhebung korrelierte negativ mit dem Serum-Eisenspiegel ($r = -0,4$; $p = 0,003$; $n=31$) und dem Hämoglobin-Wert im Serum der Patienten ($r = -0,25$; $p=0,001$; $n=158$). Auch das Alter bei Erkrankungsbeginn korrelierte negativ mit dem Serum-Hämoglobin ($r = -0,24$; $p = 0,003$), jedoch nicht mit dem Serum-Eisenspiegel ($r = -0,18$ $p = 0,34$). Auch im Vergleich der Mittelwerte zeigten sich in der Gruppe anämischer Patienten deutlich höhere Werte für das Alter zum Zeitpunkt der Erhebung (70,53 Jahre ($\pm 10,02$) vs. 65,82 Jahre ($\pm 10,67$); $p=0,03$) und das Alter bei Erkrankungsbeginn (62,93 Jahre ($\pm 11,37$) vs. 57,94 Jahre ($\pm 12,1$); $p = 0,04$) als in der Gruppe ohne Anämie. Für die Erkrankungsdauer war ein Trend zur negativen Korrelation mit dem Eisenspiegel im Serum zu konstatieren ($r = -0,32$; $p = 0,09$), jedoch keine Assoziation zum Hb-Wert feststellbar ($r = -0,03$; $p = 0,71$).

Es zeigte sich keine Korrelation von Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer und Alter bei der Datenerfassung zum CRP oder zur BSG.

Tabelle 24: Statistische Analyse der Parameter Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer: Deskriptive Statistik, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen mit der SN-Echogenität

Parameter	Deskriptive Statistik (MW \pm SA; MR)		Gruppenvergleich T-Test/U-Test	Korrelation zur SN-HE
	Gruppe mit normaler bzw. moderater SN-HE	Gruppe mit deutlicher SN-HE		
Alter	68,38 (\pm 7,66) Jahre; n=37	66,63 (\pm 10,9) Jahre; n=156	t(191)= 0,92 p= 0,26	r= -0,07 p= 0,32 °
Alter bei Beginn der Erkrankung	62,6 (\pm 8,9) Jahre; n=36	58,7 (\pm 11,98) Jahre; n=151	t(185)= 1,85 p= 0,07	r= - 0,18 p= 0,02 °
Dauer der Erkrankung	5,43 (\pm 5,39) Jahre; MR= 75,79 n=36	7,87 (\pm 6,41) Jahre; MR= 97,75 n=150	U= 2062,5 p= 0,03	r= 0,2 p= 0,009 *

* = Spearman-Korrelationstest, ° = Pearson-Korrelationstest; MR = Mittlerer Rang im Mann-Whitney U-Test, U = Teststatistik des Mann-Whitney-U-Tests, t = Prüfgröße des t-Tests, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.9.2 Motorische Testung mittels UPDRS-III

Im Gruppenvergleich der Probanden mit normaler SN-Echogenität bzw. moderater SN-HE (31,35 Punkte (\pm 16,33); mittlerer Rang= 79,65; n= 33) und deutlicher SN-HE (31,95 Punkte (\pm 18,13); mittlerer Rang 79,46; n=125; U= 2057,5; p= 0,98) fanden sich keine Mittelwertunterschiede der Ergebnisse der motorischen Testung mittels UPDRS-III. Es zeigte sich auch keine Korrelation der UPDRS-Werte zur Echogenität der SN im Spearman-Korrelationstest (r= - 0,04; p=0,61). Interessanterweise fand sich jedoch eine negative Korrelation des UPDRS-Wertes zu den Plasma-Eisen-Spiegeln im Spearman-Test (r= - 0,4; p= 0,047; n=31) sowie zum Hämoglobin-Wert im Blut (r= - 0,18; p= 0,047; n=158).

Eine Korrelation der Ergebnisse des UPDRS-III-Tests mit den Spiegeln des Serum-CRP (p= 0,92), des Caeruloplasmins (p=0,19) und des Kupfers (p= 0,46) oder den BSG-Werten (p= 0,19) war nicht zu ermitteln.

3.9.3 Kognitive Testung mittels MMST

Die Testergebnisse des MMST zeigten sich in der untersuchten Stichprobe nicht normalverteilt. Im Vergleich der Mittelwerte durch den Mann-Whitney-U-Test fanden sich keine Unterschiede der Ergebnisse des Mini-Mental-Status-Test zwischen Probanden mit normal echogener bzw. moderat hyperechogener SN (23,25 Punkte ($\pm 7,32$); mittlerer Rang= 22,44; n=8) und Probanden mit deutlicher hyperechogener SN (24,59 Punkte ($\pm 5,58$); mittlerer Rang= 23,72; n=38); U= 143,5; p=0,81. Es fand sich des Weiteren keine Korrelation der Testergebnisse des MMST zur Echogenität der SN im Spearman-Test (r= 0,04; p= 0,8).

Es fanden sich darüber hinaus in den Korrelationsanalysen keine Assoziationen zu den Parametern Eisen (p=0,45), CRP (p=0,17), Caeruloplasmin (p=0,68), Hämoglobin (p= 0,19) oder der BSG (p=0,11). Im Vergleich der mittleren Punktzahlen des MMST-Tests zeigte sich kein Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Anämie (p= 0,75).

3.9.4 Geschlecht

Der Merkmalsausprägung „männlich“ wurde die Ziffer „0“, dem Merkmal „weiblich“ die Ziffer „1“ zugeordnet. Zur Ermittlung einer Assoziation des Parameters Geschlecht mit der Hyperechogenität der SN erfolgte ein χ^2 -Test. Dieser zeigte interessanterweise ein häufigeres Auftreten einer deutlichen Hyperechogenität der SN bei den männlichen Probanden; $\chi^2(1)= 4,78$; p= 0,029; Phi= - 0,16. Im untersuchten Kollektiv wiesen 85,7% der männlichen Probanden eine echogene SN-Fläche $\geq 0,25 \text{ cm}^2$ auf während nur 73% der weiblichen Probanden eine deutliche SN-HE aufwiesen.

Eine Korrelation des Geschlechts zum Parameter Anämie war nicht nachweisbar ($\chi^2(1)= 0,339$; p= 0,56; Phi= - 0,05). Es zeigte sich auch kein relevanter Unterschied der CRP-Werte zwischen den männlichen (2,5 mg/l ($\pm 3,01$); MR= 63,15; n=79) und weiblichen (2,1 mg/l ($\pm 2,6$); MR= 61,36; n=45) Probanden der Studie (U=1726; p= 0,78) oder ein Unterschied des Eisen-Spiegels im Serum zwischen Männern (11,56 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,64$); n=14) und Frauen (12,98 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,92$); n=17) dieser Kohorte (t(29)= - 0,68; p=0,5).

4 Diskussion

4.1 Repräsentativität des untersuchten Patientenkollektivs

Für das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine Häufung beim männlichen Geschlecht zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr beschrieben, für andere Altersgruppen wird insgesamt ein Trend des Auftretens der Erkrankung beim männlichen Geschlecht beschrieben (Ma et al. 2014, Pringsheim et al. 2014). In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv findet sich ebenfalls ein leichtes Überwiegen der männlichen Probanden mit 118 Personen (61,1%).

Das durchschnittliche Alter der Patienten der in dieser Arbeit betrachteten Stichprobe betrug 67,0 ($\pm 10,3$) Jahre mit einer Spannbreite von 35 bis 96 Jahren. Goetz et al. gaben in umfangreichen Patientenstudien des IPS den Altersdurchschnitt der Patienten mit 68,2 ($\pm 10,8$) Jahren an (Goetz et al. 2008), einhergehend mit dem Ergebnis unserer Datenanalyse. Die Erkrankung hatte in unserem Patientenkollektiv im Mittel mit 59,9 ($\pm 11,6$) Jahren begonnen. Dies zeigte sich ebenfalls konkordant mit den Literaturangaben zur gehäuften Erstmanifestation des IPS in der 5. und 6. Lebensdekade (Reichmann 2010).

Bei 12 der 193 Patienten (6,2%) unserer Stichprobe fanden sich in der Familienanamnese Hinweise auf einen Morbus Parkinson oder einen parkinson-ähnlichen Ruhetremor bei einem Verwandten ersten Grades. Die Angaben zu positiver Familienanamnese beim IPS variieren zwischen 7,3% und 27,9%, je nach Studie (Elbaz et al. 1999, Korchounov et al. 2004, Liepelt-Scarfone et al. 2011, Uitti et al. 1997, Zorzon et al. 2002), wobei unter diesen teilweise auch zweit- und drittgradige Verwandtschaftsverhältnisse berücksichtigt wurden. Möglicherweise wird daher der Anteil an Patienten mit Parkinson-Erkrankten im Verwandtenkreis in unserer Kohorte unterschätzt.

Bezüglich des klinischen Typs der Erkrankung zeigten 93 Patienten (48,2%) eine akinetisch-rigide Verlaufsform, 43 Patienten (22,3%) eine tremor-dominante Verlaufsform und 57 Patienten (29,5%) eine Verlaufsform des IPS vom Äquivalenztyp. Die Untersuchungen durch Korchounov et al. zeigen ähnliche Verteilungsmuster der Verlaufsformen mit ca. 38% akinetisch-rigiden Verlaufsformen, 26% tremor-dominanten Verlaufsformen und etwa 36% Verlaufsformen vom Äquivalenztyp (Korchounov et al. 2004). Im Mittel erzielten die Probanden unserer Studie einen Wert von 35,7 Punkten ($\pm 19,7$) in der motorischen Testbatterie des UPDRS (UPDRS-III). Ähnliche Durchschnittswerte werden mit 36,8 Punkten ($\pm 18,4$) auch für andere Kollektive

angegeben (Goetz et al. 2008). In der Hirnparenchymsonografie fanden sich insgesamt bei 97% der Patienten eine moderate oder deutliche Hyperechogenität der SN und nur bei 3% eine normale SN-Echogenität. Berg et al. beschrieben das Vorkommen einer SN-HE ebenfalls bei über 90% der Parkinson-Patienten (Berg et al. 2001b, Walter et al. 2002). Bei 18 Patienten (9,3%) der Stichprobe fanden sich, bedingt durch ein insuffizientes transtemporales Schallfenster einer Schädelseite, Einschränkungen hinsichtlich der sonografischen Beurteilbarkeit der Hirnstrukturen. Bei etwa 6-20% aller Patienten wird dies auch in der Literatur beschrieben (Postert et al. 1997). Auf Grund der ähnlichen Literaturangaben für Kollektive zur Untersuchung des IPS wird die Patientenstichprobe als hinreichend repräsentativ für die Analyse der Laborparameter und hirnsongrafischen Befunde angesehen.

4.2 Limitationen des Studiendesign und der Art der Datenerhebung

Eine Limitation dieser Studie ist, in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit, ihr retrospektives Design. Im Patientenkollektiv konnte für einige Parameter, wie beispielsweise für die eisen-assoziierten Parameter oder Parameter des Kupfer-Haushaltes (z. B. Ferritin, Transferrin, Caeruloplasmin oder Kupfer), nur eine geringe Anzahl an Werten erhoben werden. Hierdurch kann es zu einer eingeschränkten Aussagekraft der Analyseergebnisse für diese Parameter kommen. Für die meisten gängigen Labor- und Blutbildparameter ließ sich jedoch eine ausreichende Anzahl an Werten ermitteln. Des Weiteren ist, durch das retrospektive Studiendesign bedingt, die Richtung des Kausalzusammenhanges zwischen den miteinander assoziierten Parametern nicht ermittelbar - beispielsweise des Zusammenhangs zwischen niedrigen Eisenspiegeln im Serum und der Hyperechogenität der SN - sodass nur Hypothesen über die Zusammenhänge der Parameter geäußert werden können. Auch die, aufgrund der Einzeitigkeit der Studie, fehlende Aussagemöglichkeit zum Verhalten der einzelnen erhobenen Parameter im Krankheitsverlauf schränkt die Aussagefähigkeit der Erhebung ein.

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Patientenakten aus dem Krankengut der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock. Bei einem Großteil der Patienten handelt es sich um ältere und entsprechend multimorbide Patienten mit medikamentöser Dauertherapie. Die multiplen Einflussfaktoren der Multimorbidität auf die erhobenen Laborparameter können in einer Studie dieser Art nicht in Gänze erfasst werden – insgesamt stellt dies sicher eine große Herausforderung in allen Studien zu

diesem Thema dar. Mannigfaltige Einflüsse von beispielsweise verschiedenen Grunderkrankungen, medikamentöser Therapie und Einflüsse anderer Laborparameter auf die erhobenen Laborwerte, aber auch die (teilweise noch nicht komplett verstandenen) Doppelfunktionen einzelner Laborparameter (z. B. Fibrinogen als Parameter der Gerinnung und als Akute-Phase-Protein), machen Erhebungen von Laborparametern anfällig für Verzerrungseffekte aufgrund der multiplen Abhängigkeiten von diesen Störfaktoren. Wir haben durch einen Ausschluss von Patienten mit dokumentierten Entzündungen, Traumata und schweren Begleiterkrankungen aus dieser Studie eine bestmögliche Minimierung solcher Einflüsse angestrebt.

Auch die Methode der TCS bietet einige Limitationen in der Datenerfassung: bei 9,3% der Patienten wurden, aufgrund eines insuffizienten transtemporalen Schallfensters, nur die SN-Areale einer Seite erfasst. Für jeden Patienten erfolgte die statistische Analyse mittels des jeweils größeren SN-Areals. Auch durch dieses Vorgehen, welches zum einen den technischen Limitationen der TCS Rechnung trägt, aber zum anderen auch möglicherweise das „geringer echogene“ Areal einiger Patienten in die Analyse einschließt, könnte potenziell eine leichte Verzerrung der Ergebnisse entstehen.

Da insgesamt sehr interessante Funde in dieser Studie zu Tage traten, sind für die Zukunft weitere prospektive, multizentrische Studien mit gezielter Wertebestimmung und ggf. noch genauerer Definition von Einschlusskriterien im Vorfeld der Untersuchung (z. B. in Bezug auf Medikamenten-Einnahme, Komorbiditäten und Setting der Untersuchungen (ambulant vs. stationär)) zu empfehlen. Von größtem Interesse wären auch Längsschnitt-Studien zum Verhalten der Laborparameter beim einzelnen Patienten im Verlauf der Erkrankung, um festzustellen, ob sich die erfassten Werte (u. a. Eisen im Serum), während der Erkrankungsphase verändern. Auch vergleichende Untersuchungen einiger Parameter (z. B. Eisen im Serum, Prävalenz des Diabetes mellitus oder der Anämie) beim IPS und bei Probanden ohne IPS in Fall-Kontroll-Studien wären von großem Interesse.

4.3 Blutbild- und Laborparameter und deren Korrelation zum hirnsonografischen Befund der SN-HE

4.3.1 Eisen und Eisenstoffwechsel

Seit längerem ist ein erhöhter Eisengehalt in der SN bei Parkinson-Patienten sowie eine Verschiebung des Verhältnisses der Eisen-Kationen in der SN mit einer erhöhten Konzentration an reaktionsfreudigem Eisen bekannt (Snyder und Connor 2009, Sofic et al. 1988, Wypijewska et al. 2010). Bereits im vorangehenden Teil dieser Arbeit wurde geschildert, wie anhand dieser Voraussetzungen die Bildung von Radikalen und somit die Induktion von oxidativem Stress in der SN beim IPS begünstigt wird (Gerlach et al. 1994, Sofic et al. 1988, Youdim 1988). An Tiermodellen des IPS konnten die Effekte der Toxizität einer Eisenüberladung ebenfalls demonstriert werden (Lan und Jiang 1997, Youdim et al. 2004) und *in vivo* konnte zudem eine Korrelation des vermehrten Auftretens von reaktiven Sauerstoff-Spezies zur erhöhten Konzentration des labilen Eisens in der SN – als Hinweis für oxidativen Stress – beim IPS gezeigt werden (Wypijewska et al. 2010). Diese Erhöhung des oxidativen Stresses in den Zellen kann über verschiedene Mechanismen den neuronalen Zelltod fördern (vgl. Kap. 1.2.1.1.). Die Eisenakkumulation bzw. das vermehrte Vorhandensein von freiem Eisen führt so möglicherweise zu einer Steigerung der Suszeptibilität der Zellen für weitere exogene schädigende Einflüsse wie Toxine.

Für das IPS konnte außerdem eine Assoziation der Hyperechogenität der SN mit dem pathologischen Befund der Eisenakkumulation in der SN demonstriert werden (Berg et al. 1999b, Berg et al. 2002, Zecca et al. 2005). Passend zu diesem Befund fand sich in unserer Studie eine signifikante Assoziation niedriger Eisen-Spiegel im Serum zu größeren Echogenitätsarealen der SN ($r = -0,36$; $p = 0,049$), die Theorie einer Pathologie im Eisenstoffwechsel und deren Mitverantwortlichkeit für die SN-HE stützend. Ob eine vermehrte Distribution des Eisens in intrazelluläre Kompartimente stattfindet, mit konsekutiver Eisenüberladung der Zellen (Sofic et al. 1988), oder aber das Eisen in anderer Form gebunden wird (Berg 2007, Berg et al. 2002, Walter et al. 2003, Wypijewska et al. 2010) und so ein höherer Anteil reaktiven Eisens in den Zellen vorliegt, ist aktuell nicht sicher belegbar. Durch einige Autoren wird jedoch eine besondere Rolle der Art der Eisenspeicherung und Eisenverteilung in den Zellen als Ursache für die Hyperechogenität postuliert (Berg 2007). Diesbezüglich ist interessant, dass beispielsweise in Bezug auf den UPDRS-Score eine signifikant negative Korrelation mit dem Eisen-Wert zu finden war, sich jedoch keine relevante Korrelation zur SN-HE zeigte. Dies unterstützt den Gedanken, dass nicht allein das Ausmaß der Eisendeposition zur SN-HE beiträgt, sondern möglicherweise Eisen-assoziierte Phänomene in der SN die

Hyperechogenität bedingen, beispielsweise die Art der Eisen-Bindung in der SN (Berg 2007) oder Folgeerscheinungen der Eisen-Deposition. Dieser Fund unterstützt außerdem die herausragende Rolle des Eisenstoffwechsels für die Pathogenese des IPS.

In unserem Kollektiv hatten sich die Eisen-Spiegel insgesamt eher niedrig normal und im unteren Drittel der Referenzbereiche für männliche und weibliche Probanden gezeigt. Interessanterweise hatte eine Arbeitsgruppe in einer Metaanalyse auf Basis genetischer Polymorphismen eisen-assoziiierter Gene protektive Effekte eines höheren Serum-Eisen-Spiegels auf das Risiko für die Entwicklung eines IPS zeigen können (Pichler et al. 2013). In weiteren Studien waren Assoziationen zwischen einem niedrigem Serum-Eisen-Spiegel und dem IPS nachweisbar (Mariani et al. 2015) und einige Autoren attributierten eine relevante dopaminerge Dysfunktion auf ein Eisendefizit in der Peripherie (Felt et al. 2006). Unsere Ergebnisse deuten, mit einer Bestätigung insgesamt niedriger Serum-Eisen-Spiegel und deren Korrelation zur SN-HE, ebenfalls auf eine große pathogenetische Bedeutung des Eisens für die dopaminerge Dysfunktion beim IPS hin. Warum die IPS-Patienten mit SN-HE einen niedrigeren Serum-Eisen-Spiegel aufweisen, ist in dieser Arbeit nicht zu klären. Untersuchungen anderer Autoren zeigen jedoch, dass die nutritive Aufnahme zwischen IPS-Patienten und einem gesunden Vergleichskollektiv keine signifikanten Unterschiede aufweist (Logroscino et al. 1998).

Es verdichten sich aber die Hinweise auf eine genetische Störung des Eisenstoffwechsels beim IPS. Wir fanden in der Gruppe der Probanden mit einem Parkinson-Syndrom bei Verwandten 1. Grades signifikant niedrigere Serum-Eisen-Spiegel als bei Probanden ohne diese ($p = 0,014$), die Hypothese einer erblichen Störung des Eisenstoffwechsels bei Probanden mit deutlich hyperechogener SN stützend. Da in unserer Untersuchung eine inverse Korrelation von niedrigen Eisenspiegeln zu erhöhter SN-Echogenität konstatiert werden konnte, decken sich die o. g. Funde mit den Ergebnissen von Liepelt et al., dass eine positive Familienanamnese für das IPS mit erhöhter SN-Echogenität assoziiert ist (Liepelt et al. 2011). Verschiedene Untersuchungen zeigten auch für genetische Formen des Parkinson-Syndroms den Fund einer SN-HE, beispielsweise bei Parkin-Gen-Mutationen (Hagenah et al. 2007, Walter et al. 2004) oder der LRRK2-Mutation (Schweitzer et al. 2007). Die SN-HE zeigte sich im Falle der monogenetischen Formen des Parkinson-Syndroms zwar nicht so ausgeprägt wie bei der idiopathischen Form der Erkrankung (Schweitzer et al. ebenda), jedoch war zu konstatieren, dass mit zunehmender Zahl der mutierten Allele des Gens die Größe des echogenen Areals ebenfalls zunahm (Walter et al. 2004). Einem gestörten Eisen-Haushalt in der SN wurde, über eine Interaktion mit Alpha-Synuclein, zudem eine Rolle in

der Pathogenese monogenetischer Formen des Parkinson-Syndroms zugeschrieben (Berg et al. 2001a).

Auch für die sog. idiopathische Form des Parkinson-Syndroms häufen sich die Hinweise für eine genetische Ursache bei zumindest einem Teil der Fälle. Für das am Eisenstoffwechsel beteiligte Protein Ferritin beispielsweise wurden Mutationen beschrieben, die mit parkinsonoiden Bewegungsstörungen und abnormalen Aggregationen von Ferritin und Eisen (Curtis et al. 2001), veränderten Proteinprofilen – ähnlich einer Eisen-Defizienz (und dem IPS) – sowie vermehrtem oxidativem Stress (Thompson et al. 2003) in den Zellen assoziiert waren. Es zeigte sich dennoch zunächst keine erhöhte Frequenz für Mutationen der Ferritin-Gene bei IPS-Patienten (Felletschin et al. 2003, Foglieni et al. 2007). Interessanterweise fanden sich aber eine Reduktion der Isoform L-Ferritin und eine erhöhte Konzentration der Isoform H-Ferritin beim IPS im Vergleich zum Normalkollektiv (Koziorowski et al. 2007). Dadurch, dass ein Großteil der Eisen-Bindungskapazität über das L-Ferritin erfolgt (Chasteen und Harrison 1999), liegt möglicherweise ein relevanter Teil des Eisens in der SN nicht an Ferritin gebunden vor und steht zur Radikalbildung zur Verfügung (Koziorowski et al. 2007). Ebenfalls steht möglicherweise nur das ferritin-gebundene Eisen in dopaminergen Neuronen zur enzymatischen Verfügung und könnte das dopaminerge Defizit auf diese Weise auch unmittelbar verstärken (Levenson et al. 2004).

In unserer Studie fand sich für den Parameter Ferritin keine signifikante Assoziation zur SN-HE, wobei jedoch angemerkt werden muss, dass für diesen Parameter nur eine geringe Anzahl an Werten vorlag. Insgesamt zeigten sich die Mittelwerte für Ferritin im Referenzbereich unseren Labors und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Torsdottir et al. (Torsdottir et al. 1999). Da das im Plasma nachweisbare Ferritin hauptsächlich eine Aussage über das Gesamt-Eisenvorkommen in im Körper zulässt (Petrides 2007b), ist nicht zwingend zu erwarten, dass sich lokale Änderungen des Ferritins in der SN hier abbilden, jedoch kann eine generelle Aussage zum Eisen-Haushalt der Probanden gemacht werden. Zur validen Interpretation der Ergebnisse ist jedoch in dieser Studie möglicherweise eine zu geringe Datenmenge erhoben worden. Einige Autoren (Logroscino et al. 1997) publizierten Ergebnisse über insgesamt niedrige Ferritin-Spiegel im Serum der IPS-Patienten, die wir in dieser Studie nicht bestätigen konnten. Dennoch wäre bei den in unserer Studie ermittelten niedrigen peripheren Eisen-Spiegeln der IPS-Patienten eher der Fund niedriger Ferritin-Werte zu erwarten gewesen.

Auch für den Parameter Transferrin sind in der Literatur genetische Polymorphismen, sowohl mit einem erniedrigten Risiko (Rhodes et al. 2014), als auch mit einem erhöhten

Risiko (Borie et al. 2002) an einem IPS zu erkranken, assoziiert worden. Dies suggeriert ebenfalls eine Relevanz des Parameters für den Eisenstoffwechsel beim IPS. In unserer Studie fanden wir keine Assoziation des Transferrins im Plasma zur SN-HE. Auch hier war nur eine geringe Anzahl an Werten für das Kollektiv zu erheben, was den Aussagewert des Ergebnisses einschränkt. Interessanterweise fand sich der Spiegel des Transferrins in der untersuchten Kohorte insgesamt eher niedrig und leicht unterhalb des vorgegebenen Referenzbereiches. Auch in der Literatur finden sich Hinweise auf niedrige Transferrin-Spiegel bei IPS-Patienten (Hu et al. 2015). Im Rahmen eines peripheren Eisenmangelzustandes, den die Werte für Eisen im Blut der Patienten suggerieren, wäre jedoch eher ein erhöhter Wert für Transferrin zu erwarten (Hahn 2013a). Es ist jedoch für Ferritin und Transferrin anzumerken, dass beide Parameter auch als Akute-Phase-Proteine fungieren und im Rahmen von Entzündungsreaktionen ebenfalls Veränderungen aufweisen können. In diesem Falle wären für Ferritin erhöhte Werte und für Transferrin erniedrigte Werte im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion zu erwarten (Kasper und Harrison 2015a, b). Da auch eine relevante neuroinflammatorische Reaktion mit dem IPS assoziiert wird (McGeer und McGeer 2008) bleibt unklar, welche Bedeutung die Veränderungen der Werte für Transferrin und Ferritin in diesem Fall besitzen. Es bleibt an dieser Stelle ebenfalls anzumerken, dass in unserer Kohorte keine signifikante Korrelation zwischen den Serum-Eisen-Spiegel und inflammatorischen Parametern konstatierbar war, sodass eher eine mit dem Parkinson-Syndrom assoziierte Erniedrigung der Plasma-Eisen-Spiegel angenommen werden muss.

Auch für den eisen-assoziierten Parameter Caeruloplasmin wurden Mutationen bei IPS-Patienten gefunden (Hochstrasser et al. 2004). Hierauf wird im folgenden Kapitel näher (vgl. Kap. 4.3.2.) eingegangen.

Von großem Interesse waren auch die Korrelationen klinischer Parameter zum Eisen im Plasma. Beispielsweise fand sich eine signifikant negative Korrelation des Eisen-Wertes im Serum zum Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ($r = -0,4$; $p = 0,003$). Insgesamt wird ein Eisenmangel bei etwa 9,4% der Population über 65 Jahren beobachtet (Contreras-Manzano et al. 2015) und ist häufig multifaktoriell bedingt, etwa durch mangelnde nutritive Eisenzufuhr, Malabsorption, bei Eisenverlust durch okkulte Blutungen oder aber im Rahmen chronischer Erkrankungen und entzündlicher Prozesse, er kann jedoch auch im Rahmen eines normalen Alterungsprozesses auftreten (Busti et al. 2014, Gaskell et al. 2008, Joosten et al. 1999). Da auch die Prävalenz der Anämie im Alter steigt (Guralnik et al. 2004), könnte es sich bei der negativen Korrelation des Alters zum Eisen- und Hb-Wert auch um einen alters-assoziierten Effekt handeln. Des Weiteren

ist mit höherem Alter ein zunehmende Deposition von Eisen in das Hirngewebe beschrieben (Hallgren und Sourander 1958), die möglicherweise ein leichtes Absinken der peripheren Eisen-Werte zur Folge haben könnte. Es besteht jedoch ebenfalls die Möglichkeit, dass es sich bei der beobachteten Korrelation um einen krankheitsspezifischen Effekt einer bestehenden Eisenstoffwechselstörung beim IPS handelt, die eine verstärkte Eisendeposition in den intrazellulären Raum bewirkt und mit zunehmender Dauer der Erkrankung zu niedrigen Plasmaspiegeln der o. g. Parameter führt. Es könnte sich zusätzlich durch die zuvor beschriebenen „alters-assoziierten Effekte“ eine Aggravation der Eisendeposition manifestieren. Damit im Einklang steht auch der Trend einer negativen Korrelation der Plasma-Eisen-Spiegel ($r = -0,32$; $p = 0,09$) mit der Krankheitsdauer. Es fand sich ebenfalls eine negative Korrelation des Hb-Wertes zum Alter bei Erkrankungsbeginn, jedoch wird dieser aufgrund mangelnder Auswertbarkeit, keine Bedeutung beigemessen, da das Verhalten des Hb-Wertes über den Krankheitsverlauf in dieser Studie nicht beurteilt werden kann.

Des Weiteren zeigten sich in dieser Arbeit signifikant negative Korrelationen des UPDRS-Wertes zu den Plasma-Eisen-Spiegeln ($r = -0,4$; $p = 0,047$) sowie zum Hämoglobin-Wert der Probanden ($r = -0,18$; $p = 0,047$). Zum einen könnte man hier eine größere Eisendeposition in die SN und konsekutive stärkere Schädigung der Neurone mutmaßen – einhergehend mit einer schlechteren motorischen Leistung der Patienten. Zum anderen könnten sowohl eine Eisen-Defizienz im peripheren Blut, als auch eine Minderung des Hämoglobingehaltes des Blutes infolge einer Eisenstoffwechsel-Störung im Verlauf der Erkrankung mit zunehmender Krankheitsschwere weiter zugenommen haben und als Biomarker dieser Störung fungieren (Savica et al. 2009). Es wurde in der Literatur ebenfalls die interessante Hypothese einer zerebralen Hypoxie durch eine Anämie gestellt (Atti et al. 2006). Eine dauerhafte Anämie könnte so eine zerebrale Dysfunktion verstärken und zusätzliche zu einem schlechten Ergebnis in der motorischen Testbatterie des UPDRS beitragen.

Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse für die Parameter des Eisenstoffwechsels sprechen jedoch – trotz der beschriebenen Eisendeposition in der SN (Berg et al. 1999b) – eher für ein peripheres Eisendefizit als für eine Eisenüberladung beim IPS. Dies argumentiert erneut für die Rolle einer Eisenstoffwechsel- bzw. Eisendistributionsstörung beim IPS und macht deutlich, dass zur therapeutischen Adressierung des IPS eine unkritische Eisen-Chelator-Behandlung möglicherweise eher schädend als zielführend ist (Cabantchik et al. 2013). Insgesamt scheint der Eisenhaushalt in Neuronen einer in engen Grenzen regulierten Homöostase zu unterliegen, bei der sowohl durch zu hohe

Spiegel des Eisens neurotoxische Effekte durch vermehrten oxidativen Stress, als auch durch zu geringe Spiegel Einschränkungen in der Funktionalität und Lebensfähigkeit dopaminerger Neurone resultieren können (Levenson et al. 2004). Die zahlreichen Einflussfaktoren auf das Gleichgewicht des Eisens in den Neuronen, wie unter anderem diätetische Faktoren, Alter, Toxine, Inflammation sowie Mutationen der Gene der am Eisenstoffwechsel beteiligten Proteine (Hallgren und Sourander 1958, Hochstrasser et al. 2004, Levenson et al. 2004, McGeer und McGeer 2008, Monteiro und Winterbourn 1989), erschweren die Zuordnung spezifischer Effekte auf die einzelnen Faktoren der Eisendistribution beim IPS und argumentieren eher für eine multifaktorielle Genese der Erkrankung.

4.3.2 Kupfer und kupfer-assoziierte Parameter

Kupfer stellt *in vivo* zum einen ein essenzielles Metall für die Dopamin-Biosynthese, den Energiestoffwechsel der Nervenzellen und anti-oxidative Enzyme dar (Boll et al. 1999, Morgan und O'Dell 1977), zum anderen sind negative Effekte durch eine Erhöhung des freien Kupfers beschrieben. Einige Arbeitsgruppen unterstreichen diesbezüglich die Bedeutung des freien Kupfers für das IPS und dessen Assoziation zu oxidativem Stress, Eisenakkumulation und der Bildung von Alpha-Synuclein-Aggregaten und Lewy-Körperchen bei der Erkrankung (Montes et al. 2014, Spencer et al. 1994).

In unserer Studie fanden wir zunächst keine Pathologie der Kupfer-Spiegel im peripheren Blut beim IPS. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Zahl der Daten für den Parameter sehr gering ausfiel. Eine Assoziation des Kupfer-Spiegels im Blut zur SN-HE konnte ebenfalls nicht objektiviert werden ($r = -0,54$; $p = 0,11$). Dies steht im Einklang mit den Funden von Berg et al. (Berg et al. 2002), die keine Korrelation des nigralen Kupfer-Gehaltes zur SN-HE fanden, und den Ergebnissen von Ling et al. (Ling und Bhidayasiri 2011), die keine Pathologien der Serum-Kupfer-Spiegel beim IPS herausstellten.

In einem Teil der Literatur finden sich jedoch Hinweise für das Vorliegen verminderter Kupfer-Spiegel im Serum (Bharucha et al. 2008) und der SN (Ayton et al. 2013, Dexter et al. 1992, Loeffler et al. 1996) sowie erhöhter Spiegel des freien Kupfers im Liquor (Boll et al. 1999, Pall et al. 1987) beim IPS. Auch eine Korrelation erhöhter freier Kupfer-Spiegel im Liquor zur Erkrankungsschwere (Pall et al. 1987) wird von einigen Arbeitsgruppen berichtet. Eine Korrelation der Serum-Kupfer-Spiegel zur motorischen Erkrankungsschwere konnte in dieser Arbeit nicht objektiviert werden.

Die Bedeutung des Kupfers für das IPS ist nicht sicher zu eruieren, da – wie auch für Eisen – sowohl essenzielle Funktionen des Metalls, als auch negative Effekte durch die Vermittlung von oxidativem Stress beschrieben werden (Boll et al. 1999, Montes et al. 2014, Morgan und O'Dell 1977, Spencer et al. 1994). Einige Autoren sehen eine relevante Bedeutung des Kupfers für den oxidativen Stress beim IPS eher kontrovers, da eine Assoziation des Nachweises von reaktiven Sauerstoffverbindungen zwar für die Eisen-Spiegel in der SN, jedoch nicht für die Kupfer-Spiegel zu finden war (Wypijewska et al. 2010). Möglicherweise deuten die in der Literatur beschriebenen niedrigen Kupfer-Spiegel in der SN auch auf einen Mangel an protektiven Funktionen des Kupfers im ZNS hin (Boll et al. 1999, Morgan und O'Dell 1977, Sandstead 1995). Ein Großteil der Literatur jedoch weist auf eine Bedeutung des Kupfers in der Vermittlung von oxidativem Stress hin (Montes et al. 2014, Spencer et al. 1994).

Eine besondere Bedeutung in der Eisen-Homöostase des ZNS nimmt auch das kupfertragende Protein Caeruloplasmin ein, zu dessen Funktionen im ZNS eine Beteiligung am Influx und Efflux von Eisen an den Neuronen gehört (Jeong und David 2003, Qian und Ke 2001). Interessanterweise stellen einige Arbeiten eine Pathologie des Caeruloplasmins (CP) durch Mutationen heraus, assoziiert mit einer Eisensequestration in neuronale Gewebe, einem dopaminergem Defizit und motorischer Dysfunktion (Bosio et al. 2002, Kohno et al. 2000, Patel et al. 2002) – ähnlich dem Krankheitsbild des IPS. Auch für das IPS selbst wurden einzelne Mutationen des Caeruloplasmins gefunden, die eine Assoziation zur SN-HE sowie zu reduzierten Plasmaspiegeln des CP und einer reduzierten Ferroxidase-Aktivität des Enzyms zeigten (Hochstrasser et al. 2004). Eine reduzierte Ferroxidase-Aktivität wiederum wurde mit dem Unvermögen Eisen in seiner reduzierten Form aus der Zelle zu transportieren, in Verbindung gebracht (Montes et al. 2014).

In unserer Untersuchung fanden sich die Caeruloplasmin-Spiegel normwertig und ohne signifikanten Unterschied zwischen den anhand ihrer SN-Echogenität unterschiedenen Gruppen. Es fand sich ebenfalls keine relevante Korrelation der Caeruloplasmin-Spiegel im Plasma zur SN-HE ($r = -0,31$; $p = 0,39$). Dies deckt sich zwar mit den Ergebnissen von Molina-Arjona et al. (Molina-Arjona et al. 1999), in der Literatur finden sich jedoch auch Hinweise auf eine Reduktion der Caeruloplasmin-Spiegel im Blut sowie eine Reduktion der Ferroxidase-Aktivität des CP beim IPS (Torsdottir et al. 1999). Weitere Publikationen beschreiben lediglich eine Änderung der Enzymaktivität des CP, nicht aber des Caeruloplasmin-Spiegels in Neuronen der SN und im Liquor beim IPS, als Ausdruck einer Dysfunktion des Proteins (Ayton et al. 2013, Boll et al. 1999, Loeffler et al. 1996).

Es wird in der Literatur postuliert, dass durch Mutationen des CP – bedingt durch eine veränderte Konformation des Proteins – die kupfer-bindende Kapazität des CP reduziert ist (Hochstrasser et al. 2005), was zu einer vermehrten Freisetzung ungebundenen Kupfers und folglich zu oxidativem Stress führen könnte. Über die Enzymaktivität des CP kann in dieser Studie keine Aussage getroffen werden. Aufgrund der geringen Anzahl der Werte ist die Aussagekraft der Analysen in Bezug auf das Enzym möglicherweise ebenfalls eingeschränkt, zumal die Frequenz der bekannten Mutationen des CP beim IPS nicht sehr hoch zu sein scheint (Hochstrasser et al. 2004).

Von Interesse ist jedoch der in dieser Arbeit gefundene Trend einer positiven Korrelation der Krankheitsdauer zum Serum-Caeruloplasmin-Wert, der jedoch nicht signifikant war ($r = 0,56$; $p = 0,06$; $n = 12$). Dieser unterstreicht den protektiven Effekt erhöhter Caeruloplasmin-Spiegel für das IPS. Der längere Krankheitsverlauf bei höheren CP-Spiegeln könnte beispielsweise ein Hinweis für einen benigneren Krankheitsverlauf durch eine mögliche Reduktion des Kupfer-vermittelten oxidativen Stresses sein. Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse von Mariani et al. gestützt, die für höhere Caeruloplasmin-Spiegel im Serum protektive Effekte in Bezug auf das IPS berichteten (Mariani et al. 2013).

In jedem Fall scheint das CP eine bedeutende Funktion in der neuronalen Eisen-Homöostase einzunehmen, gestützt durch die Beobachtungen einer zellulären Eisenakkumulation bei Defizienz des CP (Bosio et al. 2002, Jin et al. 2011, Patel et al. 2002). Weitere gezielte Untersuchungen des CP und des Kupfers in Bezug auf die Hyperechogenität erscheinen unter dem Aspekt der pathogenetischen Bedeutsamkeit einer Eisenstoffwechsel-Störung für das IPS sinnvoll.

4.3.3 Neuroinflammation

Durch den Nachweis verschiedener, bereits im vorangehenden Teil der Arbeit (vgl. Kap. 1.2.2.) diskutierter Fakten wird die enorme Bedeutung einer chronischen zentralen und peripheren Entzündungsreaktion beim IPS untermauert:

1. Der Nachweis aktivierter Mikroglia-Zellen (McGeer und McGeer 2008, Orr et al. 2005) und CD4- sowie CD8-positiver Lymphozyten (Brochard et al. 2009) in Regionen der dopaminergen Degeneration liefert wichtige Hinweise auf ablaufende zelluläre inflammatorische Prozesse beim IPS (Qian et al. 2010).
2. Es fanden sich bei Parkinson-Erkrankten Antikörper gegen Neuromelanin im Serum (Double et al. 2009), IgG-Antikörper auf dopaminergen Neuronen (Orr et

al. 2005) und Komponenten des Komplementsystems an Oligodendroglia und in den Lewy-Körperchen der SN (Yamada et al. 1990, Yamada et al. 1992), was eine Rolle der humoralen Immunabwehr in der Pathogenese des IPS vermuten lässt.

3. In Tierversuchen zeigten sich auch durch Übertragung von Patienten-Sera (Defazio et al. 1994) oder -Antikörpern (He et al. 2002) schädigende Effekte auf dopaminerge Neuronen, einhergehend mit einer inflammatorischen Reaktion. Durch gezielte Ausschaltung immunologischer Komponenten ließen sich diese Vorgänge supprimieren.
4. Beim IPS fand sich eine Überexpression diverser proinflammatorischer Zytokine und Enzyme in der SN (Duke et al. 2007, Hirsch et al. 1998, Teismann et al. 2003).
5. Die Bedeutung entzündlicher Mechanismen für die Pathogenese des IPS wird untermauert durch den Nachweis neuroprotektiver Effekte bei Langzeiteinnahme einiger anti-inflammatorischer Medikamente (Chen et al. 2003, Esposito et al. 2007, Gagne und Power 2010).
6. Im peripheren Blut zeigen sich Veränderungen der Leukozyten-Subpopulationen, ähnlich denen bei chronischen Entzündungsvorgängen (Saunders et al. 2012).
7. Die Idee eines chronischen inflammatorischen Prozesses wird des Weiteren bestärkt durch den Fund des erhöhten CRP im Serum (Song et al. 2011, Song et al. 2009), im Liquor (Lindqvist et al. 2013) und in der SN (McGeer und McGeer 2004) bei IPS-Patienten.

Sowohl für die Anzahl aktivierter Mikroglia in der SN (Orr et al. 2005) als Zeichen der Neuroinflammation, als auch für die Echogenitätsgröße der SN ist eine Konstanz über den Krankheitsverlauf beschrieben (Berg et al. 2005, Schweitzer et al. 2006). Es erscheint daher möglich, dass die SN-HE eine persistierende und konstante entzündliche Reaktion widerspiegelt. Die publizierten wissenschaftlichen Beweise für das Vorliegen eines neuroinflammatorischen Prozesses betrachtend, hatten wir unter anderem die Hypothese gestellt, dass eine Hyperechogenität der SN positiv mit peripher erhöhten Spiegeln inflammatorischer Biomarker korreliert. Überraschenderweise fanden wir eine negative, wenn auch schwache Korrelation zwischen der SN-Echogenität und den Serum-CRP-Spiegeln. Auch die Gruppenvergleiche zeigten signifikant höhere Werte für das CRP in der Gruppe mit normaler Echogenität bzw. moderater Hyperechogenität ($p=0,026$) im Vergleich zu den Probanden mit deutlicher Hyperechogenität, sodass

letztendlich eine inverse Korrelation der SN-HE mit dem inflammatorischen Parameter CRP konstatiert wurde. Diese Ergebnisse suggerieren, dass mikrogliale Aktivierung, sofern diese assoziiert ist mit der Hyperechogenität der SN (Berg et al. 2010b), möglicherweise keine starke Korrelation zu Serum-CRP-Spiegeln aufweist. Dafür spricht auch der fehlende Nachweis einer Korrelation anderer Parameter der Entzündung, wie der BSG ($p=0,12$), der Leukozytenzahl ($p=0,9$) oder Fibrinogen ($p=0,15$) im Plasma, mit der SN-Echogenität.

Interessant in Bezug auf entzündliche Pathomechanismen ist auch, dass keiner der inflammatorischen Parameter eine signifikante Assoziation zum Alter der Patienten, zur Krankheitsdauer oder zu Parametern der motorischen oder kognitiven Krankheitsschwere aufwies. Lediglich für den Parameter Serum-CRP bestand ein Trend ($r=0,17$; $p=0,06$) hin zu einer leichtgradigen positiven Korrelation zwischen CRP und dem Alter bei Erkrankungsbeginn, d. h. je älter der Patient bei Erkrankungsbeginn war, desto höher fiel das Serum-CRP zum Zeitpunkt der Erhebung aus. Bei diesem Trend kann es sich jedoch auch um einen verzerrenden Effekt durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit steigendem Alter handeln, da insbesondere für das hochsensitive CRP eine enge Korrelation zum kardiovaskulären Risiko beschrieben ist (Koenig 2013).

Prinzipiell ist zwar beschrieben, dass auch bei neuroinflammatorischen Prozessen eine Erhöhung der Spiegel peripherer Entzündungsmarker (z. B. CRP) im Serum messbar sei (De Pablos et al. 2009), jedoch ist zu erwähnen, dass es sich bei dem ZNS um einen immunologisch privilegierten Raum handelt. Die Intaktheit der Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke verhindert zum Teil die uneingeschränkte Passage von Biomolekülen zwischen den Kompartimenten. Für eine relevante Schrankenstörung fand sich beim IPS in den meisten Untersuchungen kein Anhalt (Haussermann et al. 2001, Orr et al. 2005). Einige Untersuchungen beschreiben jedoch eine Dysfunktion von Efflux-Pumpen der BHS bei Parkinson-Patienten (Kortekaas et al. 2005). Auch durch inflammatorische Prozesse selbst kann eine zytokin-vermittelte Permeabilitätsbeeinflussung der BHS mit erhöhter Durchlässigkeit dieser resultieren (Saija et al. 1995). Prinzipiell ist ebenso eine Diapedese peripherer Entzündungszellen ins ZNS möglich (Brochard et al. 2009). Nichtsdestotrotz existieren eigene Entzündungszellen in Hirn und Rückenmark (vgl. Kap. 1.2.2.1.1.) und es gibt eine autochthone Produktion von inflammatorischen Biomolekülen im ZNS (Juma et al. 2011, Yasojima et al. 2000). Dies kann dazu führen, dass sich zwar zentral eine Entzündungsreaktion konstatieren lässt, dass aber diese sich nicht zwingend in einer Erhöhung peripherer Entzündungsmarker abbildet. Insbesondere ist eine autochthone CRP-Produktion durch Gliazellen und Neurone (Juma et al. 2011, Yasojima

et al. 2000) beschrieben, die beim IPS zwar zu einer Erhöhung des CRP in der SN (McGeer und McGeer 2004) und im Liquor (Lindqvist et al. 2013), aber nicht zu einem Anstieg der Serum-CRP-Werte führen könnte.

Andererseits wurde beschrieben, dass sich die CRP-Spiegel in Serum und Liquor von IPS-Patienten gleichläufig verhalten (Lindqvist et al. ebenda). Diese Aussage wiederum würde die fehlende Repräsentation einer Entzündungsreaktion durch die SN-HE stützen, da in diesem Fall ein gleichläufiger Anstieg peripherer Entzündungsparameter und der Echogenitätsgröße anzunehmen wäre. Ein weiteres Argument für eine fehlende Abbildung der Entzündungsreaktion in der SN-HE ist, dass sehr wohl beim IPS erhöhte periphere Biomarker der Inflammation nachweisbar sind (Song et al. 2011, Song et al. 2009), wenn auch in geringem Maße und eher in der Frühphase der Erkrankung. Unsere Ergebnisse könnten also einerseits bedeuten, dass eine neuroinflammatorische Reaktion in der SN beim IPS entweder keine Manifestation in peripheren inflammatorischen Biomarkern findet oder aber sich nicht zwingend in der Echogenität der SN abbildet.

Entgegen der zuvor formulierten Arbeitshypothese fanden sich in unseren Untersuchungen für die Gruppe mit normaler Echogenität bzw. moderater Hyperechogenität der SN signifikant höhere Werte für CRP und die BSG im Vergleich zur Gruppe mit deutlicher SN-HE. Dies stützt, wie auch die negative Korrelation der SN-HE mit den CRP-Werten, nicht nur eine fehlende Repräsentation eines Entzündungsprozesses durch die SN-HE. Möglicherweise können aus dieser inversen Assoziation auch weitere Schlüsse für die Pathogenese des IPS gezogen werden. Beispielsweise könnte man postulieren, dass inflammatorische Pathomechanismen für die Entstehung des IPS mit steigender Echogenität an Bedeutung verlieren und andere Pathomechanismen vermehrt zum Tragen kommen. Dies unterstützt den Gedanken einer pathogenetischen Heterogenität des Krankheitsbildes „idiopathisches Parkinson-Syndrom“.

Von großem Interesse in Bezug auf die Klärung der Bedeutung inflammatorischer Mechanismen für das IPS wären prospektive Studien zum Verhalten inflammatorischer Parameter und der SN-HE im Krankheitsverlauf.

4.3.4 Diabetes mellitus

In dieser Studie wurde eine Prävalenz des Diabetes mellitus (DM) von etwa 19% beobachtet, bezogen auf den Anteil der Probanden, bei denen eine Aussage zum Vorliegen der Erkrankung möglich war. Für die gesamte untersuchte Population belief

sich der Anteil der Diabetiker auf 16,1%, der aufgrund fehlender Angaben zum Diabetiker-Status bei 30 Patienten die tatsächliche Prävalenz möglicherweise unterschätzt. So kann jedoch die tatsächliche Prävalenz wahrscheinlich zwischen 16,1-19% angegeben werden.

Für Deutschland wird die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus für alle Altersgruppen mit ca. 5,75 - 8,2% angegeben - für das Bundesland Mecklenburg-Vorpommern bzw. den Nordosten Deutschlands fällt die Prävalenz etwas höher aus (6,27 - 10,7%) (Schipf et al. 2012, Wilke et al. 2013). Betrachtet man den Mittelwert des Alters der in unserer Studie untersuchten Probanden (67 Jahre (± 10.3)), so bewegt sich die in der Literatur angegebene Prävalenz für diese Altersgruppe im Bundesdurchschnitt zwischen 10,8-19,2%. Da unsere Probanden jedoch ein Alter zwischen 35 und 96 Jahren aufwiesen ist ein Vergleich nur mit dieser Altersgruppe allein kaum zulässig. So muss man anhand der erhobenen Daten und dem Vergleich mit der Gesamtprävalenz des DM möglicherweise von einer erhöhten Prävalenz (16,1-19%) des Diabetes mellitus in der Gruppe der untersuchten IPS-Patienten ausgehen. Dies steht im Einklang mit einem Großteil der Literatur, der eine deutliche Assoziation beider Krankheitsbilder miteinander vermuten lässt (Boyd et al. 1971, Chung et al. 2015, Driver et al. 2008, Hu et al. 2007, Rugbjerg et al. 2009, Schernhammer et al. 2011, Xu et al. 2011). Die in epidemiologischen Studien angegebene Häufung der Erkrankung beim männlichen Geschlecht (Schipf et al. 2012, Wilke et al. 2013), konnten wir in unserer Kohorte zwar bestätigen, jedoch erreichte diese kein Signifikanzniveau ($p = 0,75$).

Auch ein signifikant häufigeres Auftreten höheren Alters bei Diabetikern mit IPS (71,5 Jahre ($\pm 8,6$) vs. 65,6 Jahre ($\pm 10,9$); $p = 0,006$). $p=0,006$) und ein Trend hin zu einem höheren Alter bei Beginn des IPS in der Gruppe der Diabetiker ($p = 0,052$) wurden konstatiert. Dies ist möglicherweise der erhöhten Prävalenz des DM im Alter (Schipf et al. 2012, Wild et al. 2004, Wilke et al. 2013) geschuldet. Eine weitere mögliche Erklärung hierfür wären gemeinsame Pathomechanismen, die eine subklinische Schädigung sowohl der Inselzellen des Pankreas als auch der dopaminergen Neurone der SN bedingen und im Verlauf mehrerer Jahre zur Dekompensation und klinischen Manifestation beider Erkrankungen führen. In Studien wird eher eine gegenteilige Assoziation von Diabetes mellitus mit dem Erkrankungsbeginn eines IPS vor dem 60. Lebensjahr beschrieben (Schernhammer et al. 2011, Sun et al. 2012).

Die bereits im Vorfeld betrachtete Literatur (vgl. Kap. 1.2.3.1.) suggerierte gemeinsame pathogenetische Mechanismen zwischen dem Auftreten eines DM und dem IPS in Bezug auf einen gestörten Eisenstoffwechsel mit intrazellulärer Eisenakkumulation (Fernandez-

Real et al. 2002) und niedrigem Serum-Eisen-Spiegel (Huth et al. 2015). Da eine Assoziation der SN-HE zur intrazellulären Eisenakkumulation beim IPS vermutet wurde (Berg et al. 1999b) prüften wir die Korrelation zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus und der Echogenität der SN. Es zeigte sich kein Nachweis einer signifikanten Assoziation mit der SN-HE ($p=0,72$; $\Phi=0,03$). Auch die Parameter der Glykämie zeigten keine Korrelation zur SN-HE. Diesbezüglich ist jedoch zu erwähnen, dass diese Parameter maßgeblich von der medikamentösen Glykämie-Kontrolle beeinflusst werden und bei guter therapeutischer Einstellung des Patienten mit Diabetes mellitus normwertig ausfallen können. Den Analysen in Bezug auf den Parameter „Diabetes mellitus“ wird daher mehr Aussagekraft beigemessen. Auch die Analyse weiterer Parameter des Eisenstoffwechsels in Bezug auf das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellage beim IPS zeigten keine relevanten Assoziationen. Ein Zusammenhang beider Erkrankungen ist hier somit nicht zu konstatieren. Anzumerken ist jedoch, dass für diese Parameter jeweils nur geringe Datenmengen vorlagen, sodass eine Assoziation zwischen IPS und DM durch eine Eisenstoffwechselstörung durchaus weiterhin möglich erscheint.

Da besonders die Probanden mit einer deutlichen SN-HE signifikant geringere Eisenspiegel als das Kollektiv mit normaler bzw. moderater SN-HE im Blut aufweisen und die Population mit deutlicher SN-HE einen Großteil der untersuchten Probanden (81%) darstellen, ist wahrscheinlich eine Assoziation des Diabetes mellitus zu einem erniedrigten Serum-Eisen ohne Vergleichskollektiv nicht sicher herauszustellen. Insgesamt ist diesbezüglich erwähnenswert, dass sich sowohl für die Gruppe mit DM, als auch für die Gruppe ohne DM die Werte für Eisen im Serum im unteren Drittel der Referenzbereiche ansiedelten ($11,06 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,9$) bzw. $12,78 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,8$)).

Auch inflammatorische Mechanismen werden für beide Erkrankungen als pathogenetisch bedeutsam erachtet (Chen et al. 2008, Kluppelholz et al. 2015, McGeer und McGeer 2008, Pradhan 2007), daher ist es interessant, dass eine erhöhte BSG bei IPS-Patienten mit erhöhten Werten für Blutzucker und HbA1C korrelierte. Auch für Patienten mit normal echogener bis moderat hyperechogener SN konnten im Vergleich zu Patienten mit deutlich hyperechogener SN signifikant höhere Werte für die BSG ermittelt werden ($p=0,01$). Diese Befunde korrespondieren zu den in der Literatur berichteten Assoziationen peripher erhöhter Biomarker der Entzündung zum DM (Frohlich et al. 2000, Kluppelholz et al. 2015, Pickup und Crook 1998, Pradhan 2007, Schmidt et al. 1999). Eine signifikante Korrelation der BSG zur SN-Echogenität hatte sich hingegen nicht gefunden. Dies unterstützt zwar die Bedeutung inflammatorischer Pathomechanismen für den DM, jedoch finden sich keine Argumente für eine Assoziation zwischen der Echogenität der

SN und inflammatorischen Vorgängen außerhalb des ZNS oder dem Diabetes mellitus. Eine explizite Differenzierung zwischen dem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wurden in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen. In Anbetracht der Häufigkeit des DM unter den Probanden dieser Studien, der publizierten Literatur zur Ähnlichkeit der Pathomechanismen des DM und des IPS sowie deren Komorbidität sind zur weiteren Klärung der Assoziationen zwischen dem DM und dem IPS prospektive Untersuchungen mit dem Fokus auf eine gemeinsame Eisenstoffwechselstörung und inflammatorische Pathomechanismen beider Erkrankungen zu empfehlen.

4.3.5 Harnsäure und Harnstoff

In der Literatur werden erhöhte Harnsäure-Spiegel im Serum mit einer geringeren Inzidenz des IPS und einer langsameren Progression der Erkrankung assoziiert (Ascherio et al. 2009, Davis et al. 1996, de Lau et al. 2005, Weisskopf et al. 2007). Auch in der SN fanden sich im Vergleich zum Gesunden beim IPS geringere Harnsäure-Spiegel (Church und Ward 1994).

In unserer Studie wiesen wir keine relevanten Abweichungen der Harnsäure-Spiegel im Blut von der Norm nach. Insgesamt ist jedoch zu erwähnen, dass die Mittelwerte unser Probanden jeweils im unteren Drittel der Referenzbereiche für Harnsäure im Plasma anzusiedeln waren. Dies geht zumindest partiell mit den Literaturangaben über niedrige Harnsäurespiegel im Plasma von IPS-Patienten konform, jedoch kann anhand dieser Studie keine Aussage zum Verhalten der Harnsäure-Spiegel im Vergleich zu einem Kollektiv ohne IPS getroffen werden. Es fand sich in unseren Analysen eine negative, aber nicht signifikante Korrelation der Harnsäure-Werte zum echogenen SN-Areal ($r = -0,43$; $p = 0,25$). Im Rahmen protektiver, antioxidativer Effekte der Harnsäure (Ascherio et al. 2009, Weisskopf et al. 2007) wäre auch, sollte die SN-HE beispielsweise durch oxidativen Stress im Rahmen einer Eisen-Deposition bedingt sein, eine negative Korrelation zu erwarten. Die Ergebnisse sprechen daher nicht für die pathogenetische Relevanz der harnsäure-vermittelten protektiven Effekte auf die SN-HE. Ein geringer protektiver Einfluss der Harnsäure auf das IPS kann aber nicht ausgeschlossen werden.

Es ist in Bezug auf diese Ergebnisse zu erwähnen, dass insgesamt nur eine geringe Anzahl an Werten für die Harnsäure im Plasma erhoben wurde, daher besitzen die Analysen eingeschränkte Aussagekraft. Prospektiven Studien mit einer größeren Anzahl an Werten und einer Einsicht über Harnsäure-Spiegel im Krankheitsverlauf sowie

vergleichenden Untersuchungen mit Probanden ohne IPS obliegt es, weitere Einsicht über potenzielle protektive Eigenschaften des Urats zu erlangen.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Arbeit existiert keine Literatur über das Verhalten des Parameters Harnstoff beim IPS. In unserer Analyse zeigten sich keine Abweichungen der Harnstoff-Spiegel von der Norm. Es fand sich ebenfalls keine Assoziation der Harnstoff-Werte zur Echogenität der SN. Eine wesentliche Bedeutung des Harnstoffes für die Pathogenese des IPS erscheint daher zunächst unwahrscheinlich.

4.4 Klinische Parameter und deren Korrelation zum hirinsonografischen Befund der SN-HE

Ein Großteil der ermittelten Ergebnisse in Bezug auf die klinischen Parameter dieser Studie wurde bereits im vorangehenden Teil der Arbeit diskutiert. Dennoch soll an dieser Stelle die Korrelation der klinischen Variablen zur SN-HE erneut gesondert betrachtet werden.

4.4.1 Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer

In dieser Studie fand sich keine Assoziation des Patientenalters zum Zeitpunkt der Erhebung zum echogenen Areal der SN. Dies wird gestützt durch die in der Literatur angegebene Beobachtung, dass die Echogenität der SN sich im Verlauf der Erkrankung (und somit auch mit zunehmendem Alter der Patienten) nicht wesentlich verändert (Berg et al. 2005). Natürlich kann, bei fehlender Verlaufsbeurteilung der SN-Echogenität im Verlauf der Erkrankung, hierüber in dieser Arbeit keine definitive Aussage getroffen werden. Mit zunehmendem Alter wird eine vermehrte Eisen-Ablagerung in Kerngebieten des Hirns verzeichnet (Hallgren und Sourander 1958) und auch unsere Beobachtung, dass der Eisenspiegel im Serum mit dem Alter negativ korreliert, könnte für eine zunehmende Deposition des Eisens im ZNS oder anderen Geweben sprechen. Möglicherweise stellt die negative Korrelation des Serum-Eisens mit dem Alter auch einen Marker der zunehmenden Krankheitsschwere mit längeren Verläufen der Erkrankung (Trend; $p = 0,09$) dar und ist daher negativ korreliert mit dem Alter. Die Beobachtungen in Bezug auf das Alter argumentieren jedoch dafür, dass eine Eisendeposition in der SN – sofern diese korreliert ist mit peripheren Eisenspiegeln – nicht zwingend den alleinigen Grund der Hyperechogenität der SN darstellt, sondern möglicherweise zusätzliche eisen-assoziierte Faktoren diese mitbedingen.

Bemerkenswert ist, dass sich auch in Bezug auf das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Dauer der Erkrankung signifikante Assoziationen zur SN-HE ergeben hatten. Patienten mit größeren echogenen Arealen zum Untersuchungszeitpunkt wiesen ein jüngeres Alter bei Erkrankungsbeginn (Trend; $p = 0,07$) und auch im Durchschnitt längere Erkrankungsverläufe ($p = 0,028$) auf. Beide Parameter korrelierten signifikant mit dem echogenen Areal der SN ($p = 0,02$ und $p = 0,009$). Da eine Änderung der SN-HE im Krankheitsverlauf nicht beschrieben wird (Berg et al. 2005) argumentieren diese Befunde für eine Bedeutung der SN-HE als Marker einer früheren Krankheitsmanifestation und eines möglicherweise langsameren Krankheitsverlaufes des IPS bei Patienten mit deutlicher SN-HE, da sich die klinischen Scores der Patienten unterschiedlicher SN-Echogenitäten nicht wesentlich unterschieden.

Auch in der Literatur fand sich bei IPS-Patienten eine Assoziation der SN-HE mit langsamerer Krankheitsprogression und früherem Krankheitseintritt (Schweitzer et al. 2006). An dieser Stelle ist ebenfalls anzumerken, dass auch bei genetischen Formen des Parkinson-Syndroms gehäuft frühe Krankheitsmanifestationen und langsame Krankheitsverläufe beobachtet werden (Klein et al. 2009, Lucking et al. 2000). Für einige genetische Parkinson-Formen wurde außerdem eine Assoziation mutierter Gene zur SN-HE sowie eine Assoziation der SN-HE zu einem früheren Krankheitsbeginn demonstriert (Walter et al. 2004). Auch für das IPS wurden Mutationen von Genen des Eisenstoffwechsels mit einer erhöhten SN-Echogenität assoziiert (Hochstrasser et al. 2004), sodass die Möglichkeit einer pathogenetischen Rolle einer genetisch bedingten Eisenstoffwechselstörung als Ursache für zumindest einen Teil der IPS-Fälle mit gesteigerter SN-Echogenität in Betracht gezogen werden sollte. Eine Korrelation des früheren Erkrankungsbeginns zu den niedrigen Eisenspiegeln im Serum war zwar nicht objektivierbar, jedoch fand sich eine Korrelation zu einem erniedrigten Hämoglobin-Gehalt des Blutes zum Untersuchungszeitpunkt, was ebenfalls einen Surrogatmarker für eine Eisendistributionsstörung darstellen könnte.

In Bezug auf das Alter bei Erkrankungsbeginn war interessanterweise auch der Trend einer positiven Korrelation zu den CRP-Spiegeln zum Untersuchungszeitpunkt ($r = 0,17$, $p = 0,06$) zu finden, was möglicherweise auf eine prominentere Rolle entzündlicher Pathomechanismen bei Formen des IPS mit späterem Erkrankungsbeginn und geringerem echogenen Areal hinweisen könnte. Einschränkend ist hier zu äußern, dass in dieser Studie nur eine einzeitige Datenbestimmung erfolgte, und daher keine Aussage zum Verhalten veränderlicher Parameter (z. B. Eisen-, CRP- und Hämoglobin-Wert) zu

Beginn der Erkrankung gemacht werden können und folglich die Aussagen zur Assoziation dieser zum Erkrankungsbeginn hypothetisch bleiben.

4.4.2 Testergebnisse der motorischen und kognitiven Erkrankungsschwere

In Bezug auf die Testergebnisse des UPDRS-Tests ($p=0,94$) und des MMST ($p=0,81$) hatten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit verschiedenen SN-Echogenitäten ergeben und es hatten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Testergebnissen und dem echogenen Areal der SN gezeigt. Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die SN-HE keinen Marker für die motorische oder kognitive Krankheitsschwere darzustellen scheint.

Auch weitere Angaben in der Literatur argumentieren dafür, wie beispielsweise, dass die SN-HE sich im Krankheitsverlauf nicht zu verändern scheint (Berg et al. 2005). Im Falle einer Repräsentation der Erkrankungsschwere durch die SN wäre sonst durchaus eine Änderung des echogenen Areals mit zunehmender Dauer der Erkrankung zu erwarten. Überraschenderweise zeigten sich signifikante, deutlich negative Korrelationen des UPDRS-Wertes zum Eisenspiegel im Serum und zum Hämoglobin-Wert, sodass eher die Vermutung resultiert, dass die motorische Krankheitsschwere durch das Ausmaß einer hypothetisierten Eisendistributionsstörung wesentlich beeinflusst werden könnte. Andere Arbeitsgruppen wiederum beschreiben eine enge Korrelation mikroglialer Aktivierung mit der motorischen Krankheitsschwere (Ouchi et al. 2005), sodass möglicherweise ebenfalls zu postulieren ist, dass größere Eisenablagerungen in der SN (sofern diese mit niedrigeren Eisen-Serum-Spiegeln einhergehen) zu einer stärkeren mikroglialen Aktivierung führen könnten. Beides wäre dann jedoch nicht zwingend durch die SN-HE reflektiert.

4.4.3 Geschlecht

Es hatte sich eine signifikante Assoziation größerer SN-Echogenitätsareale zum männlichen Geschlecht in der Analyse gezeigt ($p=0,029$). Eine Studie konnte, passend zu unseren Ergebnissen, ebenfalls für männliche Individuen ein erhöhtes Risiko zeigen, eine SN-HE zu exprimieren (Schweitzer et al. 2007). Die Autoren dieser Studie attributierten diese Assoziation auf mögliche genetische Zusammenhänge beider Merkmale.

Auch in weiteren Studien konnte ein erhöhtes Risiko für das IPS bei Männern konstatiert werden (Liepelt et al. 2011, Mariani et al. 2015, Mariani et al. 2013), wobei auch die Arbeit von Logroscino et al., die ein erhöhtes Risiko an einem IPS zu erkranken bei Blutspendern konstatierte, diesen Effekt nur bei Männern feststellte und mit einer Depletion der Eisenspeicher assoziierte (Logroscino et al. 2006). Mehr noch konnte eine kürzlich veröffentlichte Arbeit für Männer ein erhöhtes Risiko an einem IPS zu erkranken zeigen, assoziiert mit niedrigen Eisen-Spiegeln im Blut (Mariani et al. 2015). Diese und eine weitere Studie hatten ein erhöhtes Risiko des IPS durch erniedrigte Eisenspiegel auf genetischer Basis gefunden (Pichler et al. 2013).

Es hatten sich, in Bezug auf das Geschlecht, keine signifikanten Unterschiede der Werte für CRP, Hämoglobin und Eisen bei Männern und Frauen gezeigt. Einschränkend ist hier zu äußern, dass der Wert für Männer ($11,56 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,64$); Referenzbereich: $8,1-32,6 \mu\text{mol/l}$; unteres Siebentel des Referenzbereiches) innerhalb der geschlechtsspezifischen Referenzbereiche in einem deutlich niedrigeren Bereich anzusiedeln war als für Frauen ($12,98 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,92$); Referenzbereich $5-30,4 \mu\text{mol/l}$; unteres Drittel des Referenzbereiches), was möglicherweise wiederum für eine Beteiligung des Eisenstoffwechsels am erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS spricht. Letztlich sind, wie oben bereits diskutiert, genetische Mechanismen denkbar, die eine erhöhte Echogenität der SN bei Männern bedingen. Insbesondere sind geschlechtsspezifische Mechanismen der Gen-Aktivierung oder Merkmalsausprägung, aber möglicherweise auch eine x-chromosomale Vererbung der die erhöhte Echogenität bedingenden Gene als Ursache einer SN-HE denkbar.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das IPS ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des Menschen und ihre Häufigkeit in der Bevölkerung steigt mit zunehmendem Alter (de Rijk et al. 1995, Diener et al. 2008). Verschiedene pathogenetische Mechanismen wurden in der Literatur mit dem IPS assoziiert, darunter die nigrale Akkumulation und Toxizität von Speichermetallen wie Eisen, oxidativer Stress, neuroinflammatorische Mechanismen mit verstärkter mikroglialer Aktivierung und mitochondriale Dysfunktion (Berg et al. 2001a, Tansey et al. 2007).

Mittels der TCS als leicht zugängliches, nicht-invasives bildgebendes Verfahren bietet sich eine Methode, mit der man bereits in der Frühphase des IPS einen charakteristischen Befund für diese Erkrankung erfassen kann – die SN-HE (Berg et al. 2008). Dieser Befund wurde in der Literatur sowohl mit der Akkumulation von Eisen in der SN (Berg et al. 1999b) als auch einer mikroglialen Entzündungsreaktion in diesem Kerngebiet (Berg et al. 2010a) in Verbindung gebracht, die genaue Ursache der SN-HE bleibt jedoch unklar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es mittels der Erfassung klinischer und laborchemischer Parameter sowie der Durchführung der TCS bei IPS-Patienten mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Befunden zu ermitteln, mit besonderem Fokus auf der SN-HE als sonografisches Kennzeichen des IPS. Hierzu wurden bei 193 Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock retrospektiv anhand der dokumentierenden Patientenakten die o. g. Parameter erfasst. Im Folgenden wurden die erfassten Daten der statistischen Analyse mittels deskriptiver Statistik und Häufigkeitsverteilungen, Gruppenvergleichen in Bezug auf das echogene Areal der SN sowie Korrelationsanalysen zum Flächeninhalt der SN zugeführt.

Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation des echogenen Areals der im Seitenvergleich größeren SN zum CRP-Spiegel im Serum ($r = -0,26$, $p = 0,003$). Für andere inflammatorische Parameter fand sich keine derartige Korrelation. Es war kein Einfluss der Einnahme von NSAR auf das SN-Areal oder inflammatorische Parameter konstatierbar. Dies suggeriert, dass möglicherweise eine mikrogliale Aktivierung (Berg et al. 2010b), sofern diese mit einer Erhöhung peripherer Entzündungsmarker korreliert ist, keine relevante Ursache der SN-HE darstellt.

Es fand sich eine negative Korrelation des Serum-Eisen-Spiegels zur echogenen Fläche der SN ($r = -0,36$, $p = 0,049$). Innerhalb der untersuchten Population von IPS-Patienten zeigten diejenigen mit erstgradigen Verwandten, die an einem IPS erkrankt waren,

deutlich niedrigere Eisen-Spiegel als die übrigen Probanden ($p= 0,014$). Für weitere Speichermetalle war keine Korrelation zum SN-Areal objektivierbar. Diese Assoziationen zum peripheren Eisenspiegel unterstützten die These einer möglicherweise hereditären Eisendistributionsstörung als pathogenetische Ursache des IPS (Logroscino et al. 1997).

In Bezug auf Stoffwechselfparameter wie Folsäure, Vitamin B12, Harnstoff und Harnsäure im Serum, sowie Parameter wie Blutzucker und HbA1C fanden sich keine Assoziationen zum echogenen Areal der SN. Bei etwa 19% der Probanden, für die Daten diesbezüglich vorhanden waren, war ein Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz nachweisbar. Für das Auftreten eines Diabetes mellitus fand sich ebenfalls keine Korrelation zur SN-Fläche. Insgesamt wies das untersuchte Kollektiv im Durchschnitt eher etwas zu hohe Werte für den Body-Mass-Index ($25,5 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,62)$) auf, im Sinne einer Prä-Adipositas zu werten. Auch der BMI wies keine Korrelation zum SN-Areal auf.

In Bezug auf klinische Parameter zeigte sich eine signifikante Korrelation größerer SN-Echogenitäten zu jüngerem Alter bei Erkrankungsbeginn ($p= 0,02$) und längerer Krankheitsdauer ($p= 0,009$) zum Zeitpunkt der Untersuchung. Das Patientenalter zeigte sich ohne Assoziation zur SN-HE. Ein Zusammenhang zwischen einer Pathologie des Eisenstoffwechsels und der SN-HE könnte dabei eine Ursache für frühere Manifestationen und insgesamt möglicherweise mildere Krankheitsverläufe (Schweitzer et al. 2006) im Kollektiv mit deutlicher SN-HE darstellen.

Es fand sich keine Assoziation zwischen der motorischen und kognitiven Krankheitsschwere des IPS und der SN-Echogenität im untersuchten Kollektiv.

Darüber hinaus war eine signifikante Assoziation ($p= 0,029$) größerer echogener SN-Areale zum männlichen Geschlecht nachweisbar, wie bereits in der Literatur beschrieben (Schweitzer et al. 2007).

Insgesamt zeigte die Gruppe mit stärkerer Echogenität der SN niedrigere Werte für Eisen und inflammatorische Parameter im Blut und wies einen früheren Eintritt der Erkrankung und längere Verläufe des IPS auf. Die Gruppe mit normaler Echogenität oder moderater Hyperechogenität der SN zeigte höhere Inflamationsparameter, höhere Eisen-Spiegel im Blut sowie eine spätere Manifestation des IPS. Es ist daher möglicherweise zu postulieren, dass es sich bei den anhand der SN-Echogenität gebildeten Gruppen möglicherweise sogar um Patientengruppen mit pathogenetisch unterschiedlichen Formen des IPS handelt. Beispielsweise könnten IPS-Patienten mit höheren SN-Echogenitäten eine Gruppe von Patienten darstellen, bei denen inflammatorische Pathomechanismen eher eine untergeordnete Rolle, eine Eisendistributionsstörung aber eine relevantere

Rolle für die Entwicklung des IPS darstellt. Für die Möglichkeit einer genetisch vermittelten Störung sprechen der Nachweis niedrigerer Eisen-Spiegel bei positiver Familienanamnese für ein IPS, die Assoziation zum Geschlecht (z. B. über geschlechts-assoziierte Aktivierung bestimmter Gene oder Vererbung über die Geschlechts-Chromosomen), der jüngere Erkrankungseintritt, der auch für einige genetische Parkinson-Syndrome berichtet wird (Klein et al. 2009, Lucking et al. 2000), sowie auch die Assoziation bestimmter Parkinson-Gene zu erhöhter SN-Echogenität (Hagenah et al. 2007, Walter et al. 2004) und niedrigen Eisen-Spiegeln im Serum (Pichler et al. 2013). Demgegenüber könnten bei der Gruppe mit geringerer Echogenität der SN möglicherweise entzündliche Vorgänge in der Entwicklung des IPS eine größere Rolle spielen.

Möglicherweise stellt die SN-HE dementsprechend einen Marker für eine Subgruppe des IPS dar, bei der eine Störungen des Eisenstoffwechsels den vorherrschenden Pathomechanismus darstellt. Dies wurde bereits durch andere Arbeitsgruppen postuliert (Berg 2007). Zur Klärung dieses Sachverhaltes sind weitere prospektive Studien notwendig, denn sollte sich ein solcher Zusammenhang bestätigen, so läge ein sonografisch gut zugänglicher Marker vor, der möglicherweise auch therapeutische Entscheidungen bei einzelnen Patienten beeinflussen könnte. Interessant wären für die Zukunft ebenfalls prospektive Studien, um festzustellen, wann in der Erkrankungsphase potenziell Veränderungen des Eisenstoffwechsels oder der Eisendistribution, wie beispielsweise Anämien oder niedrige Eisenspiegel im Serum, auftreten und ob diese bereits mit einem deutlichen dopaminergen Defizit vergesellschaftet sind oder bereits vor einem dopaminergen Defizit manifest sind, um dann mögliche Ursachen evaluieren und therapeutische Maßnahmen etablieren zu können.

Konkret könnten Patienten mit deutlicher SN-HE und nachweisbaren Eisendistributionsstörungen möglicherweise von einer Behandlung mit Substanzen profitieren, die selektiv eine lokale Akkumulation von ungebundenem Eisen minimieren können, ohne ein systemisches Eisendefizit zu verstärken und für die bereits positive Effekte auf die Eisen-Überladung der SN beim IPS berichtet wurden (Cabantchik et al. 2013, Devos et al. 2014). Patienten ohne SN-HE könnten demgegenüber eher von Medikamenten mit anti-inflammatorischem Potential profitieren, obwohl sich beispielsweise für protektive Effekte von NSAR in Studien nur vereinzelt Hinweise ergaben (Rees et al. 2011). Künftig könnte die TCS der SN als Instrument zur Klassifizierung der Parkinson-Patienten in therapeutisch relevante Subgruppen dienen. In

der gegenwärtig laufenden, EU-finanzierten, multizentrischen FAIR-PARK-2-Studie wird u.a. diese Frage analysiert.

Die SN-HE wird des Weiteren als Risikomarker (Berg 2011) für die Entwicklung eines IPS angesehen, dies kann jedoch nicht uneingeschränkt bestätigt werden, da nicht alle Menschen, bei denen eine SN-HE nachweisbar ist auch ein IPS entwickeln (Berg 2007, Walter 2011). Da ein Großteil der in unserer Studie untersuchten Population jedoch eine moderate oder deutliche SN-HE aufweist (97%) liegt die Vermutung nahe, dass die SN-HE zumindest als ein Faktor in ein Risikoprofil für die Entwicklung eines IPS aufgenommen werden kann. Andere Faktoren, die mit einem höheren Risiko, ein IPS zu entwickeln, belegt werden sind männliches Geschlecht, eine positive Familienanamnese für das IPS (Liepelt et al. 2011), Anämie (Savica et al. 2013) und niedriges Serum-Eisen (Mariani et al. 2015, Pichler et al. 2013). So könnten beispielsweise durch Vorliegen mehrerer dieser Faktoren, die auch in unserem Kollektiv häufig vorkommen, Individuen mit einem ausgeprägten Risiko an einem IPS zu erkranken identifiziert werden und potenziellen neuroprotektiven Maßnahmen zugeführt werden – in diesem Zusammenhang nimmt die TCS für das Parkinson-Syndrom eine wesentliche Rolle ein.

6 Literaturverzeichnis

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60:387-392.
2. Abbott RD, Ross GW, White LR, Nelson JS, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Blanchette PL, Popper JS, Petrovitch H. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:1051-1057.
3. Aisen P. Entry of iron into cells: a new role for the transferrin receptor in modulating iron release from transferrin. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl:S62-68.
4. Akbas N, Hochstrasser H, Deplazes J, Tomiuk J, Bauer P, Walter U, Behnke S, Riess O, Berg D. Screening for mutations of the HFE gene in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett* 2006; 407:16-19.
5. American Academy of Sleep Medicine.: *The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual*. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
6. Anden NE, Carlsson A, Dahlstroem A, Fuxe K, Hillarp NA, Larsson K. Demonstration and Mapping out of Nigro-Neostriatal Dopamine Neurons. *Life Sci* 1964; 3:523-530.
7. Andican G, Konukoglu D, Bozluolcay M, Bayulkem K, Firtiina S, Burcak G. Plasma oxidative and inflammatory markers in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2012; 112:155-159.
8. Ansorge S. Immunsystem. In: Loeffler G, Petrides PE, Heinrich PC. (Hrsg.) *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Medizin, 2007, 1103-1139.
9. Antonini A, Tinazzi M. Targeting pain in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14:1144-1145.
10. Arimoto T, Choi DY, Lu X, Liu M, Nguyen XV, Zheng N, Stewart CA, Kim HC, Bing G. Interleukin-10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol Aging* 2007; 28:894-906.
11. Asanuma M, Nishibayashi-Asanuma S, Miyazaki I, Kohno M, Ogawa N. Neuroprotective effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs by direct scavenging of nitric oxide radicals. *J Neurochem* 2001; 76:1895-1904.
12. Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, Marras C, Kieburtz K, Rudolph A, Bogdanov MB, Schwid SR, Tennis M, Tanner CM, Beal MF, Lang AE, Oakes D, Fahn S, Shoulson I, Schwarzschild MA. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66:1460-1468.
13. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging* 2006; 27:278-284.

14. Ayton S, Lei P, Duce JA, Wong BX, Sedjahtera A, Adlard PA, Bush AI, Finkelstein DI. Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 73:554-559.
15. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4:361-368.
16. Banks WA, Kastin AJ. Passage of peptides across the blood-brain barrier: pathophysiological perspectives. *Life Sci* 1996; 59:1923-1943.
17. Barnum CJ, Chen X, Chung J, Chang J, Williams M, Grigoryan N, Tesi RJ, Tansey MG. Peripheral administration of the selective inhibitor of soluble tumor necrosis factor (TNF) XPro(R)1595 attenuates nigral cell loss and glial activation in 6-OHDA hemiparkinsonian rats. *J Parkinsons Dis* 2014; 4:349-360.
18. Barrio JR, Huang SC, Melega WP, Yu DC, Hoffman JM, Schneider JS, Satyamurthy N, Mazziotta JC, Phelps ME. 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa probes dopamine turnover rates in central dopaminergic structures. *J Neurosci Res* 1990; 27:487-493.
19. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, Akiyama H, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Walker DG. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119:689-702.
20. Beard J, Erikson KM, Jones BC. Neonatal iron deficiency results in irreversible changes in dopamine function in rats. *J Nutr* 2003; 133:1174-1179.
21. Beasley D, Schwartz JH, Brenner BM. Interleukin 1 induces prolonged L-arginine-dependent cyclic guanosine monophosphate and nitrite production in rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87:602-608.
22. Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Diabetes in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31:1808-1812.
23. Becker G, Griewing B. Untersuchungstechniken. In: Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F. (Hrsg.) *Echsignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie*. Berlin [u.a.]: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1998, 219-231.
24. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45:182-184.
25. Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:590-596.
26. Behnke S, Schroder U, Berg D. Transcranial sonography in the premotor diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90:93-106.
27. Ben-Shachar D, Ashkenazi R, Youdim MB. Long-term consequence of early iron-deficiency on dopaminergic neurotransmission in rats. *Int J Dev Neurosci* 1986; 4:81-88.

28. Ben-Shachar D, Eshel G, Finberg JP, Youdim MB. The iron chelator desferrioxamine (Desferal) retards 6-hydroxydopamine-induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons. *J Neurochem* 1991; 56:1441-1444.
29. Benner EJ, Banerjee R, Reynolds AD, Sherman S, Pisarev VM, Tsiperson V, Nemachek C, Ciborowski P, Przedborski S, Mosley RL, Gendelman HE. Nitrated alpha-synuclein immunity accelerates degeneration of nigral dopaminergic neurons. *PLoS One* 2008; 3:e1376.
30. Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: implications for idiopathic and monogenetic forms. *Neurochem Res* 2007; 32:1646-1654.
31. Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes. *J Neural Transm* 2011; 118:613-619.
32. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999a; 53:1026-1031.
33. Berg D, Gerlach M, Youdim MB, Double KL, Zecca L, Riederer P, Becker G. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2001a; 79:225-236.
34. Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm* 2010a; 117:1287-1292.
35. Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm (Vienna)* 2010b; 117:1287-1292.
36. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:1044-1055.
37. Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, Becker G. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999b; 25:901-904.
38. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:383-385.
39. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 59:999-1005.
40. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001b; 248:684-689.
41. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001c; 56:13-17.
42. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20:415-455.

43. Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 103:7-11.
44. Bharucha KJ, Friedman JK, Vincent AS, Ross ED. Lower serum ceruloplasmin levels correlate with younger age of onset in Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255:1957-1962.
45. Blum-Degen D, Muller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995; 202:17-20.
46. Bogdahn U, Winkler J, Schwab S, Adolf H. Parenchymatome. In: Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F. (Hrsg.) *Echsignalverstärker und transkraniale Farbduplex-Sonographie*. Berlin [u.a.]: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1998, 232-250.
47. Bohana-Kashtan O, Ziporen L, Donin N, Kraus S, Fishelson Z. Cell signals transduced by complement. *Mol Immunol* 2004; 41:583-597.
48. Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res* 1992; 587:250-256.
49. Boll MC, Sotelo J, Otero E, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C. Reduced ferroxidase activity in the cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1999; 265:155-158.
50. Borel MJ, Beard JL, Farrell PA. Hepatic glucose production and insulin sensitivity and responsiveness in iron-deficient anemic rats. *Am J Physiol* 1993; 264:E380-390.
51. Borie C, Gasparini F, Verpillat P, Bonnet AM, Agid Y, Hetet G, Brice A, Durr A, Grandchamp B. Association study between iron-related genes polymorphisms and Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249:801-804.
52. Bosio S, De Gobbi M, Roetto A, Zecchina G, Leonardo E, Rizzetto M, Lucetti C, Petrozzi L, Bonuccelli U, Camaschella C. Anemia and iron overload due to compound heterozygosity for novel ceruloplasmin mutations. *Blood* 2002; 100:2246-2248.
53. Boyd AE, 3rd, Lebovitz HE, Feldman JM. Endocrine function and glucose metabolism in patients with Parkinson's disease and their alternation by L-Dopa. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33:829-837.
54. Brochard V, Combadiere B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthet V, Bonduelle O, Alvarez-Fischer D, Callebert J, Launay JM, Duyckaerts C, Flavell RA, Hirsch EC, Hunot S. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2009; 119:182-192.
55. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984; 2:1262-1265.
56. Busti F, Campostrini N, Martinelli N, Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Front Pharmacol* 2014; 5:83.

57. Cabantchik ZI, Munnich A, Youdim MB, Devos D. Regional siderosis: a new challenge for iron chelation therapy. *Front Pharmacol* 2013; 4:167.
58. Cano P, Cardinali DP, Rios-Lugo MJ, Fernandez-Mateos MP, Reyes Toso CF, Esquifino AI. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:1866-1871.
59. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11:490-493.
60. Casey JL, Hentze MW, Koeller DM, Caughman SW, Rouault TA, Klausner RD, Harford JB. Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control mRNA levels and translation. *Science* 1988; 240:924-928.
61. Ceballos-Baumann AO, Conrad B. 2005. Bewegungsstörungen. [s.l.]: THIEME.
62. Chai YJ, Kim D, Park J, Zhao H, Lee SJ, Chang S. The secreted oligomeric form of alpha-synuclein affects multiple steps of membrane trafficking. *FEBS Lett* 2013; 587:452-459.
63. Chasteen ND, Harrison PM. Mineralization in ferritin: an efficient means of iron storage. *J Struct Biol* 1999; 126:182-194.
64. Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58:963-967.
65. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2008; 167:90-95.
66. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, Schwarzschild MA, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60:1059-1064.
67. Choi JY, Jang EH, Park CS, Kang JH. Enhanced susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in high-fat diet-induced obesity. *Free Radic Biol Med* 2005; 38:806-816.
68. Chung SJ, Kim MJ, Kim J, Ryu HS, Kim YJ, Kim SY, Lee JH. Association of type 2 diabetes GWAS loci and the risk of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21:1435-1440.
69. Church WH, Ward VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation. *Brain Res Bull* 1994; 33:419-425.
70. Cicchetti F, Brownell AL, Williams K, Chen YI, Livni E, Isacson O. Neuroinflammation of the nigrostriatal pathway during progressive 6-OHDA dopamine degeneration in rats monitored by immunohistochemistry and PET imaging. *Eur J Neurosci* 2002; 15:991-998.
71. Contreras-Manzano A, Cruz Vde L, Villalpando S, Rebollar R, Shamah-Levy T. Anemia and iron deficiency in Mexican elderly population: Results from the Ensanut 2012. *Salud Publica Mex* 2015; 57:394-402.
72. Cooksey RC, Jones D, Gabrielsen S, Huang J, Simcox JA, Luo B, Soesanto Y, Rienhoff H, Abel ED, McClain DA. Dietary iron restriction or iron chelation protects

- from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep^{-/-}) mouse. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298:E1236-1243.
73. Costa-Mallen P, Checkoway H, Zabeti A, Edenfield MJ, Swanson PD, Longstreth WT, Jr., Franklin GM, Smith-Weller T, Sadrzadeh SM. The functional polymorphism of the hemoglobin-binding protein haptoglobin influences susceptibility to idiopathic Parkinson's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B:216-222.
 74. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3:169-178.
 75. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:301-314.
 76. Crompton DE, Chinnery PF, Fey C, Curtis AR, Morris CM, Kierstan J, Burt A, Young F, Coulthard A, Curtis A, Ince PG, Bates D, Jackson MJ, Burn J. Neuroferritinopathy: a window on the role of iron in neurodegeneration. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29:522-531.
 77. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:443-454.
 78. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, Coulthard A, Jackson MJ, Jackson AP, McHale DP, Hay D, Barker WA, Markham AF, Bates D, Curtis A, Burn J. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001; 28:350-354.
 79. Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, Ross GW, White LR, Morens DM. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1996; 144:480-484.
 80. de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2005; 58:797-800.
 81. De Pablos V, Barcia C, Martinez S, Gomez A, Ros-Bernal F, Zamarro-Parra J, Soria-Torrecillas JJ, Hernandez J, Ceron JJ, Herrero MT. MPTP administration increases plasma levels of acute phase proteins in non-human primates (*Macaca fascicularis*). *Neurosci Lett* 2009; 463:37-39.
 82. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45:2143-2146.
 83. Defazio G, Dal Toso R, Benvegnu D, Minozzi MC, Cananzi AR, Leon A. Parkinsonian serum carries complement-dependent toxicity for rat mesencephalic dopaminergic neurons in culture. *Brain Res* 1994; 633:206-212.
 84. Defazio G, Tinazzi M, Berardelli A. How pain arises in Parkinson's disease? *Eur J Neurol* 2013; 20:1517-1523.
 85. Delorme S, Debus J. Physikalische und technische Grundlagen. In: Bob K, Bob A. (Hrsg.) *Sonographie/Duale Reihe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012, 3-43.

86. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:2-23.
87. Devos D, Moreau C, Devedjian JC, Kluza J, Petrault M, Laloux C, Jonneaux A, Ryckewaert G, Garcon G, Rouaix N, Duhamel A, Jissendi P, Dujardin K, Auger F, Ravasi L, Hopes L, Grolez G, Firdaus W, Sablonniere B, Strubi-Vuillaume I, Zahr N, Destee A, Corvol JC, Poltl D, Leist M, Rose C, Defebvre L, Marchetti P, Cabantchik ZI, Bordet R. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21:195-210.
88. Dexter DT, Carayon A, Vidailhet M, Ruberg M, Agid F, Agid Y, Lees AJ, Wells FR, Jenner P, Marsden CD. Decreased ferritin levels in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 55:16-20.
89. Dexter DT, Jenner P, Schapira AH, Marsden CD. Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl:S94-100.
90. Diener H-C, Putzki N, Ackermann H, Deutsche Gesellschaft für Neurologie Kommission Leitlinien: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie : 237 Tabellen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008.
91. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77:1627-1652.
92. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988; 38:1237-1244.
93. Double KL, Rowe DB, Carew-Jones FM, Hayes M, Chan DK, Blackie J, Corbett A, Joffe R, Fung VS, Morris J, Riederer P, Gerlach M, Halliday GM. Anti-melanin antibodies are increased in sera in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009; 217:297-301.
94. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2008; 31:2003-2005.
95. Duke DC, Moran LB, Pearce RK, Graeber MB. The medial and lateral substantia nigra in Parkinson's disease: mRNA profiles associated with higher brain tissue vulnerability. *Neurogenetics* 2007; 8:83-94.
96. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42:726-732.
97. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr* 1960; 38:1236-1239.
98. Elbaz A, Grigoletto F, Baldereschi M, Breteler MM, Manubens-Bertran JM, Lopez-Pousa S, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C, Rocca WA. Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. EUROPARKINSON Study Group. *Neurology* 1999; 52:1876-1882.

99. Esposito E, Di Matteo V, Benigno A, Pierucci M, Crescimanno G, Di Giovanni G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007; 205:295-312.
100. Fahn S, Elton R, Committee MotUD. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne D. (Hrsg.) *Recent developments in Parkinson's disease II*. New York: Macmillan, 1987, 153-163.
101. Felletschin B, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Sommer U, Zeiler B, Becker G, Riess O, Berg D. Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett* 2003; 352:53-56.
102. Felt B, Jimenez E, Smith J, Calatroni A, Kaciroti N, Wheatcroft G, Lozoff B. Iron deficiency in infancy predicts altered serum prolactin response 10 years later. *Pediatr Res* 2006; 60:513-517.
103. Feng ZH, Wang TG, Li DD, Fung P, Wilson BC, Liu B, Ali SF, Langenbach R, Hong JS. Cyclooxygenase-2-deficient mice are resistant to 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced damage of dopaminergic neurons in the substantia nigra. *Neurosci Lett* 2002; 329:354-358.
104. Fenton H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc, Trans* 1894; 65:899-910.
105. Fernandez-Checa JC, Kaplowitz N, Garcia-Ruiz C, Colell A, Miranda M, Mari M, Ardite E, Morales A. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997; 273:G7-17.
106. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51:2348-2354.
107. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A, Ruggiero C, Ershler WB, Longo DL. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol* 2007; 136:849-855.
108. Foglieni B, Ferrari F, Goldwurm S, Santambrogio P, Castiglioni E, Sessa M, Volonte MA, Lalli S, Galli C, Wang XS, Connor J, Sironi F, Canesi M, Biasiotto G, Pezzoli G, Levi S, Ferrari M, Arosio P, Cremonesi L. Analysis of ferritin genes in Parkinson disease. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1450-1456.
109. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
110. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1978-1983.
111. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23:1835-1839.
112. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of

- transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7:417-424.
113. Gagne JJ, Power MC. Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology* 2010; 74:995-1002.
 114. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:585-589.
 115. Gao HM, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong JS, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 81:1285-1297.
 116. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr* 2008; 8:1.
 117. Gerlach M, Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 1994; 63:793-807.
 118. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. 2007a. Die Parkinson-Krankheit : Grundlagen, Klinik, Therapie. Dordrecht: Springer.
 119. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P. Die Parkinson-Krankheit Grundlagen, Klinik, Therapie. Wien u.a.: Springer, 2007b, XXI, 453 S.
 120. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192:1353-1364.
 121. Glaser MW, H.; Hinrichs, H.; Niehaus, L. Transkranielle Sonographie des Mittelhirns mit verschiedenen Ultraschallsystemen. *Klin Neurophysiol* 2006; 37:165-168.
 122. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1:27-32.
 123. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; 23:2129-2170.
 124. Good PF, Olanow CW, Perl DP. Neuromelanin-containing neurons of the substantia nigra accumulate iron and aluminum in Parkinson's disease: a LAMMA study. *Brain Res* 1992; 593:343-346.
 125. Griffiths PD, Dobson BR, Jones GR, Clarke DT. Iron in the basal ganglia in Parkinson's disease. An in vitro study using extended X-ray absorption fine structure and cryo-electron microscopy. *Brain* 1999; 122 (Pt 4):667-673.
 126. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263-2268.

127. Gustafsson H, Nordstrom A, Nordstrom P. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology* 2015; 84:2422-2429.
128. Gutteridge JM, Stocks J. Caeruloplasmin: physiological and pathological perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1981; 14:257-329.
129. Gutteridge JMCH, B. Oxidative stress: the molecular target. In: Olanow CW, Jenner, P. & Youdim, M. (Hrsg.) *Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson's Disease*. San Diego: Academic Press Inc., 1988, 1-21.
130. Hagenah JM, Konig IR, Becker B, Hilker R, Kasten M, Hedrich K, Pramstaller PP, Klein C, Seidel G. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles. *J Neurol* 2007; 254:1407-1413.
131. Hahn J-M. Checkliste Innere Medizin *Checklisten der aktuellen Medizin*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013a, 552-588.
132. Hahn J-M. Laborwerte - Differentialdiagnose. *Checkliste Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme, 2013b, 248-254.
133. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem* 1958; 3:41-51.
134. Hashimoto M, Hsu LJ, Xia Y, Takeda A, Sisk A, Sundsmo M, Masliah E. Oxidative stress induces amyloid-like aggregate formation of NACP/alpha-synuclein in vitro. *Neuroreport* 1999; 10:717-721.
135. Hassin-Baer S, Cohen OS, Vakil E, Molshazki N, Sela BA, Nitsan Z, Chapman J, Tanne D. Is C-reactive protein level a marker of advanced motor and neuropsychiatric complications in Parkinson's disease? *J Neural Transm* 2011; 118:539-543.
136. Haussermann P, Kuhn W, Przuntek H, Muller T. Integrity of the blood-cerebrospinal fluid barrier in early Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 300:182-184.
137. Häussinger D, Löffler G. Leber. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. (Hrsg.) *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007, 1083-1102.
138. He Y, Le WD, Appel SH. Role of Fcgamma receptors in nigral cell injury induced by Parkinson disease immunoglobulin injection into mouse substantia nigra. *Exp Neurol* 2002; 176:322-327.
139. Hernan MA, Logroscino G, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66:1097-1099.
140. Hickey WF. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001; 36:118-124.
141. Hickey WF, Kimura H. Graft-vs.-host disease elicits expression of class I and class II histocompatibility antigens and the presence of scattered T lymphocytes in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84:2082-2086.

142. Hirsch EC, Hunot S, Damier P, Faucheux B. Glial cells and inflammation in Parkinson's disease: a role in neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998; 44:S115-120.
143. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19:1043-1049.
144. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Zeiler B, Bornemann A, Pahnke J, Becker G, Riess O, Berg D. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* 2004; 63:1912-1917.
145. Hochstrasser H, Tomiuk J, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Kruger R, Becker G, Riess O, Berg D. Functional relevance of ceruloplasmin mutations in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005; 19:1851-1853.
146. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.
147. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2007; 30:842-847.
148. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67:1955-1959.
149. Hu Y, Yu SY, Zuo LJ, Piao YS, Cao CJ, Wang F, Chen ZJ, Du Y, Lian TH, Liu GF, Wang YJ, Chan P, Chen SD, Wang XM, Zhang W. Investigation on Abnormal Iron Metabolism and Related Inflammation in Parkinson Disease Patients with Probable RBD. *PLoS One* 2015; 10:e0138997.
150. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992a; 42:1142-1146.
151. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992b; 55:181-184.
152. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993; 60:595-599.
153. Hughes BW, Moro De Casillas ML, Kaminski HJ. Pathophysiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:21-30.
154. Hunot S, Brugg B, Ricard D, Michel PP, Muriel MP, Ruberg M, Faucheux BA, Agid Y, Hirsch EC. Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:7531-7536.
155. Huth C, Beuerle S, Zierer A, Heier M, Herder C, Kaiser T, Koenig W, Kronenberg F, Oexle K, Rathmann W, Roden M, Schwab S, Seissler J, Stockl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:643-653.

156. Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, Lohmann E, Tison F, Pollak P, Agid Y, Durr A, Brice A. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364:1169-1171.
157. Jellinger K, Kienzl E, Rumpelmair G, Riederer P, Stachelberger H, Ben-Shachar D, Youdim MB. Iron-melanin complex in substantia nigra of parkinsonian brains: an x-ray microanalysis. *J Neurochem* 1992; 59:1168-1171.
158. Jellinger K, Paulus W, Grundke-Iqbal I, Riederer P, Youdim MB. Brain iron and ferritin in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990; 2:327-340.
159. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122:1429-1440.
160. Jeong SY, David S. Glycosylphosphatidylinositol-anchored ceruloplasmin is required for iron efflux from cells in the central nervous system. *J Biol Chem* 2003; 278:27144-27148.
161. Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, Zeng M, Zhong C. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134:50-58.
162. Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, Krekelberghs F, Dejaeger E, Boonen S, Flamaing J, Pelemans W, Hiele M, Gevers AM. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am J Med* 1999; 107:24-29.
163. Jouihan HA, Cobine PA, Cooksey RC, Hoagland EA, Boudina S, Abel ED, Winge DR, McClain DA. Iron-mediated inhibition of mitochondrial manganese uptake mediates mitochondrial dysfunction in a mouse model of hemochromatosis. *Mol Med* 2008; 14:98-108.
164. Juma WM, Lira A, Marzuk A, Marzuk Z, Hakim AM, Thompson CS. C-reactive protein expression in a rodent model of chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2011; 1414:85-93.
165. Kallio M, Suominen K, Bianchi AM, Makikallio T, Haapaniemi T, Astafiev S, Sotaniemi KA, Mylly VV, Tolonen U. Comparison of heart rate variability analysis methods in patients with Parkinson's disease. *Med Biol Eng Comput* 2002; 40:408-414.
166. Kaps M, von Reutern G-M, Stolz E, von Büdingen H-J. Transkranielle Ultraschalldiagnostik - Untersuchungstechnik und Normalbefunde. In: Deuschl G, Diener HC, Kopf HC. (Hrsg.) *Sonografie in der Neurologie - Referenzreihe Neurologie* Stuttgart: Thieme Verlag, 2016, 122 ff.
167. Kasper DL, Harrison TR. Anemia and polycythemia. In: Harrison tRea. (Hrsg.) *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill Education Medical, 2015a, 392 - 400.
168. Kasper DL, Harrison TR. Malnutrition and Nutritional Assessment. In: Harrison TR. (Hrsg.) *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw Hill Education Medical, 2015b, 459-464.

169. Kataoka M, Tonooka K, Ando T, Imai K, Aimoto T. Hydroxyl radical scavenging activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Free Radic Res* 1997; 27:419-427.
170. Kim WG, Mohnney RP, Wilson B, Jeohn GH, Liu B, Hong JS. Regional difference in susceptibility to lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J Neurosci* 2000; 20:6309-6316.
171. Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes--an algorithm for clinicians to "PARK" genes and beyond. *Mov Disord* 2009; 24:2042-2058.
172. Kluppelholz B, Thorand B, Koenig W, de Las Heras Gala T, Meisinger C, Huth C, Giani G, Franks PW, Roden M, Rathmann W, Peters A, Herder C. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4/F4 study. *Diabetologia* 2015; 58:2269-2277.
173. Knott C, Stern G, Wilkin GP. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2. *Mol Cell Neurosci* 2000; 16:724-739.
174. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013; 168:5126-5134.
175. Kohno S, Miyajima H, Takahashi Y, Inoue Y. Aceruloplasminemia with a novel mutation associated with parkinsonism. *Neurogenetics* 2000; 2:237-238.
176. Korchounov A, Schipper HI, Preobrazhenskaya IS, Kessler KR, Yakhno NN. Differences in age at onset and familial aggregation between clinical types of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19:1059-1064.
177. Korell M, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's Disease: an overview. In: Ebadi MS, Pfeiffer RF. (Hrsg.) *Parkinson's Disease*. Boca Raton: CRC Press, 2005, 39-50.
178. Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT, Hendrikse NH. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol* 2005; 57:176-179.
179. Kozirowski D, Friedman A, Arosio P, Santambrogio P, Dziwulska D. ELISA reveals a difference in the structure of substantia nigra ferritin in Parkinson's disease and incidental Lewy body compared to control. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:214-218.
180. Krentz H. Explorative Datenanalyse. In: Krentz H. (Hrsg.) *Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin*. Aachen: Shaker Verlag, 2002, 128-140.
181. Krentz H: *Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin, Band 2: Schließende statistische Analysen*. Aachen: Shaker Verlag, 2008, 19.
182. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19:312-318.

183. Kundt G, Krentz H. Statistisches Testen. *Epidemiologie und medizinische Biometrie: Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung ; mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben*. Aachen: Shaker Verlag, 2008, 155-185.
184. Kurkowska-Jastrzebska I, Wronska A, Kohutnicka M, Czlonkowski A, Czlonkowska A. MHC class II positive microglia and lymphocytic infiltration are present in the substantia nigra and striatum in mouse model of Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1999; 59:1-8.
185. Lan J, Jiang DH. Excessive iron accumulation in the brain: a possible potential risk of neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1997; 104:649-660.
186. Langston JW, Forno LS, Tetud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol* 1999; 46:598-605.
187. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord* 2008; 23:777-783.
188. Levenson CW, Cutler RG, Ladenheim B, Cadet JL, Hare J, Mattson MP. Role of dietary iron restriction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 190:506-514.
189. Lewy F. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In: Lewandowsky M. (Hrsg.) *Handbuch der Neurologie*. Berlin: Springer-Verlag, 1912, 920-933.
190. Liepelt I, Behnke S, Schweitzer K, Wolf B, Godau J, Wollenweber F, Dillmann U, Gaenslen A, Di Santo A, Maetzler W, Berg D. Pre-motor signs of PD are related to SN hyperechogenicity assessed by TCS in an elderly population. *Neurobiol Aging* 2011; 32:1599-1606.
191. Liepelt-Scarfone I, Behnke S, Godau J, Schweitzer KJ, Wolf B, Gaenslen A, Berg D. Relation of risk factors and putative premotor markers for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:579-585.
192. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, Hansson O. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2013; 33:183-189.
193. Ling H, Bhidayasiri R. Reduced serum caeruloplasmin levels in non-wilsonian movement disorders. *Eur Neurol* 2011; 66:123-127.
194. Loeffler DA, DeMaggio AJ, Juneau PL, Brickman CM, Mashour GA, Finkelman JH, Pomara N, LeWitt PA. Ceruloplasmin is increased in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994; 8:190-197.
195. Loeffler DA, LeWitt PA, Juneau PL, Sima AA, Nguyen HU, DeMaggio AJ, Brickman CM, Brewer GJ, Dick RD, Troyer MD, Kanaley L. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Res* 1996; 738:265-274.

196. Logroscino G, Chen H, Wing A, Ascherio A. Blood donations, iron stores, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:835-838.
197. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lolocono N, Cote L, Mayeux R. Altered systemic iron metabolism in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49:714-717.
198. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, Lolocono N, Cote L, Mayeux R. Dietary iron, animal fats, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 1:13-16.
199. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meo G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342:1560-1567.
200. Ma CL, Su L, Xie JJ, Long JX, Wu P, Gu L. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121:123-134.
201. MacDonald MJ, Cook JD, Epstein ML, Flowers CH. Large amount of (apo)ferritin in the pancreatic insulin cell and its stimulation by glucose. *FASEB J* 1994; 8:777-781.
202. Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, Bucossi S, Siotto M, Donno S, Vernieri F, Squitti R. Association between sex, systemic iron variation and probability of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2015.
203. Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, Spalletta G, Bucossi S, Siotto M, Assogna F, Melgari JM, Vernieri F, Squitti R. Effects of hemochromatosis and transferrin gene mutations on peripheral iron dyshomeostasis in mild cognitive impairment and Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Aging Neurosci* 2013; 5:37.
204. Marshall KA, Reist M, Jenner P, Halliwell B. The neuronal toxicity of sulfite plus peroxynitrite is enhanced by glutathione depletion: implications for Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:515-520.
205. Martinez-Hernandez R, Montes S, Higuera-Calleja J, Yescas P, Boll MC, Diaz-Ruiz A, Rios C. Plasma ceruloplasmin ferroxidase activity correlates with the nigral sonographic area in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Neurochem Res* 2011; 36:2111-2115.
206. Mash DC, Pablo J, Buck BE, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Distribution and number of transferrin receptors in Parkinson's disease and in MPTP-treated mice. *Exp Neurol* 1991; 114:73-81.
207. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, Kushner JP. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia* 2006; 49:1661-1669.
208. McCoy MK, Martinez TN, Ruhn KA, Szymkowski DE, Smith CG, Botterman BR, Tansey KE, Tansey MG. Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominant-negative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2006; 26:9365-9375.

209. McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol* 1988a; 24:574-576.
210. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988b; 38:1285-1291.
211. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10 Suppl 1:S3-7.
212. McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:474-483.
213. McGeer PL, Schwab C, Parent A, Doudet D. Presence of reactive microglia in monkey substantia nigra years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration. *Ann Neurol* 2003; 54:599-604.
214. McGeer PL, Yasojima K, McGeer EG. Inflammation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86:83-89.
215. McGeer PL, Yasojima K, McGeer EG. Association of interleukin-1 beta polymorphisms with idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2002; 326:67-69.
216. MDS. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18:738-750.
217. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biol Psychiatry* 1993; 34:465-470.
218. Miklossy J, Doudet DD, Schwab C, Yu S, McGeer EG, McGeer PL. Role of ICAM-1 in persisting inflammation in Parkinson disease and MPTP monkeys. *Exp Neurol* 2006; 197:275-283.
219. Miyajima H. Aceruloplasminemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K. (Hrsg.) *GeneReviews(R)*. Seattle (WA), 1993.
220. Mogi M, Harada M, Kondo T, Riederer P, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T. Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994a; 180:147-150.
221. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett* 1994b; 165:208-210.
222. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-4200.
223. Molina-Arjona JA, de Bustos F, Benito-Leon J, Jimenez-Jimenez FJ, Rodriguez J, Trincado R, Porta-Etessan J, Vega S, Bermejo F. [Serum pro-oxidant and antioxidant factors and risk of Parkinson's disease: population study]. *Rev Neurol* 1999; 29:12-15.

224. Monteiro HP, Winterbourn CC. 6-Hydroxydopamine releases iron from ferritin and promotes ferritin-dependent lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:4177-4182.
225. Monteiro L, Souza-Machado A, Pinho P, Sampaio M, Nobrega AC, Melo A. Swallowing impairment and pulmonary dysfunction in Parkinson's disease: the silent threats. *J Neurol Sci* 2014; 339:149-152.
226. Montes S, Rivera-Mancia S, Diaz-Ruiz A, Tristan-Lopez L, Rios C. Copper and copper proteins in Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014:147251.
227. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology* 1996; 46:1044-1050.
228. Morgan RF, O'Dell BL. Effect of copper deficiency on the concentrations of catecholamines and related enzyme activities in the rat brain. *J Neurochem* 1977; 28:207-213.
229. Moroo I, Yamada T, Makino H, Tooyama I, McGeer PL, McGeer EG, Hirayama K. Loss of insulin receptor immunoreactivity from the substantia nigra pars compacta neurons in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1994; 87:343-348.
230. Morris JK, Bomhoff GL, Stanford JA, Geiger PC. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 299:R1082-1090.
231. Mount MP, Lira A, Grimes D, Smith PD, Faucher S, Slack R, Anisman H, Hayley S, Park DS. Involvement of interferon-gamma in microglial-mediated loss of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2007; 27:3328-3337.
232. Mukhopadhyay CK, Attieh ZK, Fox PL. Role of ceruloplasmin in cellular iron uptake. *Science* 1998; 279:714-717.
233. Murnaghan GF. Neurogenic disorders of the bladder in Parkinsonism. *Br J Urol* 1961; 33:403-409.
234. Mutch WJ, Strudwick A, Roy SK, Downie AW. Parkinson's disease: disability, review, and management. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:675-677.
235. Neumann H, Cavalie A, Jenne DE, Wekerle H. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995; 269:549-552.
236. Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Effects of peripheral lymphocyte subpopulations and the clinical correlation with Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12:102-107.
237. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000; 123 (Pt 2):331-339.
238. Orr CF, Rowe DB, Halliday GM. An inflammatory review of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2002; 68:325-340.

239. Orr CF, Rowe DB, Mizuno Y, Mori H, Halliday GM. A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128:2665-2674.
240. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 57:168-175.
241. Pall HS, Williams AC, Blake DR, Lunec J, Gutteridge JM, Hall M, Taylor A. Raised cerebrospinal-fluid copper concentration in Parkinson's disease. *Lancet* 1987; 2:238-241.
242. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:223-236; discussion 222.
243. Patel BN, Dunn RJ, Jeong SY, Zhu Q, Julien JP, David S. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. *J Neurosci* 2002; 22:6578-6586.
244. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-1812.
245. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985; 27:83-111.
246. Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie mit 192 Tabellen In: Loeffler G, Petrides PE, Heinrich PC. (Hrsg.) *Springer-Lehrbuch*. Heidelberg: Springer, 2007a, XXI, 1263 S.
247. Petrides PE. Spurenelemente. In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. (Hrsg.) *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007b, 655-678.
248. Pichler I, Del Greco MF, Gogele M, Lill CM, Bertram L, Do CB, Eriksson N, Foroud T, Myers RH, Nalls M, Keller MF, Benyamin B, Whitfield JB, Pramstaller PP, Hicks AA, Thompson JR, Minelli C. Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2013; 10:e1001462.
249. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241-1248.
250. Pohl RP, Mann WJ. Physik des Ultraschalls. In: Mann WJ. (Hrsg.) *Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich*. Berlin [u.a.]: Springer-Verlag, 1984, 1-7.
251. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045-2047.
252. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T. Insufficient and absent acoustic temporal bone window: potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23:857-862.

253. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28:729-745, vi-vii.
254. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT, Jr., Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12:185-189.
255. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev* 2007; 65:S152-156.
256. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327-334.
257. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29:1583-1590.
258. Qian L, Flood PM, Hong JS. Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2010; 117:971-979.
259. Qian ZM, Ke Y. Rethinking the role of ceruloplasmin in brain iron metabolism. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 35:287-294.
260. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2:73-91.
261. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, Aarsland D, Babcock D, Cummings J, Endicott J, Factor S, Galpern W, Lees A, Marsh L, Stacy M, Gwinn-Hardy K, Voon V, Goetz C. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007; 22:1061-1068.
262. Rees K, Stowe R, Patel S, Ives N, Breen K, Clarke CE, Ben-Shlomo Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008454.
263. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2010; 7:284-290.
264. Reith W. Ultraschall. In: Vogl TJ, Reith W, Rummeny E. (Hrsg.) *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. Berlin [u.a.]: Springer-Verlag, 2010, 50-54.
265. Rhodes SL, Buchanan DD, Ahmed I, Taylor KD, Lioriot MA, Sinsheimer JS, Bronstein JM, Elbaz A, Mellick GD, Rotter JI, Ritz B. Pooled analysis of iron-related genes in Parkinson's disease: association with transferrin. *Neurobiol Dis* 2014; 62:172-178.
266. Richardson DR. Role of ceruloplasmin and ascorbate in cellular iron release. *J Lab Clin Med* 1999; 134:454-465.
267. Rogers J, Mastroeni D, Leonard B, Joyce J, Grover A. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: are microglia pathogenic in either disorder? *Int Rev Neurobiol* 2007; 82:235-246.

268. Roodveldt C, Christodoulou J, Dobson CM. Immunological features of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *J Cell Mol Med* 2008; 12:1820-1829.
269. Rosegay H. An experimental investigation of the connections between the corpus striatum and substantia nigra in the cat. *The Journal of Comparative Neurology* 1944; 80:293-321.
270. Rughjerg K, Friis S, Ritz B, Schernhammer ES, Korbo L, Olsen JH. Autoimmune disease and risk for Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology* 2009; 73:1462-1468.
271. Saija A, Princi P, Lanza M, Scalese M, Aramnejad E, De Sarro A. Systemic cytokine administration can affect blood-brain barrier permeability in the rat. *Life Sci* 1995; 56:775-784.
272. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001; 92:76-85.
273. Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998; 317:727.
274. Sanchez-Pernaute R, Ferree A, Cooper O, Yu M, Brownell AL, Isacson O. Selective COX-2 inhibition prevents progressive dopamine neuron degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2004; 1:6.
275. Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:621S-624S.
276. Saunders JA, Estes KA, Kosloski LM, Allen HE, Dempsey KM, Torres-Russotto DR, Meza JL, Santamaria PM, Bertoni JM, Murman DL, Ali HH, Standaert DG, Mosley RL, Gendelman HE. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7:927-938.
277. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Risk factors for Parkinson's disease may differ in men and women: an exploratory study. *Horm Behav* 2013; 63:308-314.
278. Savica R, Grossardt BR, Carlin JM, Icen M, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, Steensma DP, Rocca WA. Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2009; 73:1381-1387.
279. Schenck JF, Zimmerman EA. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR Biomed* 2004; 17:433-445.
280. Schernhammer E, Hansen J, Rughjerg K, Wermuth L, Ritz B. Diabetes and the risk of developing Parkinson's disease in Denmark. *Diabetes Care* 2011; 34:1102-1108.
281. Schiebler TH, Korf H-W. Abwehr-/Immunsystem. *Anatomie Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie* Heidelberg: Steinkopff, 2007a, 136-149.

282. Schiebler TH, Korf H-W. Blut. *Anatomie Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Heidelberg: Steinkopff, 2007b, 125-133.
283. Schintu N, Frau L, Ibba M, Caboni P, Garau A, Carboni E, Carta AR. PPAR-gamma-mediated neuroprotection in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009; 29:954-963.
284. Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, Meisinger C, Thorand B, Berger K, Mueller G, Moebus S, Bokhof B, Kluttig A, Greiser KH, Neuhauser H, Ellert U, Icks A, Rathmann W, Volzke H. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet Med* 2012; 29:e88-95.
285. Schlachetzki F. Apparative Grundlagen der klinischen Untersuchung. In: Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F. (Hrsg.) *Echsignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie*. Berlin [u.a.]: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1998, 100-111.
286. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353:1649-1652.
287. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-671.
288. Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosser C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Muller A, Gasser T, Berg D. Cross-sectional study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm (Vienna)* 2007; 114:1167-1171.
289. Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:94-98.
290. Scigliano G, Musicco M, Soliveri P, Piccolo I, Ronchetti G, Girotti F. Reduced risk factors for vascular disorders in Parkinson disease patients: a case-control study. *Stroke* 2006; 37:1184-1188.
291. Scott RM, Brody JA, Schwab RS, Cooper IS. Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology* 1970; 20:710-714.
292. Scranton R, Cincotta A. Bromocriptine--unique formulation of a dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:269-279.
293. Siesjo BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988; 16:954-963.
294. Simon KC, Chen H, Schwarzschild M, Ascherio A. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69:1688-1695.

295. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26:423-429.
296. Snyder AM, Connor JR. Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790:606-614.
297. Sofic E, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H, Reynolds GP, Hebenstreit G, Youdim MB. Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988; 74:199-205.
298. Song IU, Chung SW, Kim JS, Lee KS. Association between high-sensitivity C-reactive protein and risk of early idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2011; 32:31-34.
299. Song IU, Kim JS, Chung SW, Lee KS. Is there an association between the level of high-sensitivity C-reactive protein and idiopathic Parkinson's disease? A comparison of Parkinson's disease patients, disease controls and healthy individuals. *Eur Neurol* 2009; 62:99-104.
300. Sossi V, de la Fuente-Fernandez R, Holden JE, Schulzer M, Ruth TJ, Stoessl J. Changes of dopamine turnover in the progression of Parkinson's disease as measured by positron emission tomography: their relation to disease-compensatory mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:869-876.
301. Spatz H. Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. 1.Teil. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1922; 77:261-390.
302. Spencer JP, Jenner A, Aruoma OI, Evans PJ, Kaur H, Dexter DT, Jenner P, Lees AJ, Marsden DC, Halliwell B. Intense oxidative DNA damage promoted by L-dopa and its metabolites. Implications for neurodegenerative disease. *FEBS Lett* 1994; 353:246-250.
303. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147:217-220.
304. Stith RD, Luo J. Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 in vivo. *Circ Shock* 1994; 44:210-215.
305. Stokes AH, Hastings TG, Vrana KE. Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. *J Neurosci Res* 1999; 55:659-665.
306. Sun Y, Chang YH, Chen HF, Su YH, Su HF, Li CY. Risk of Parkinson disease onset in patients with diabetes: a 9-year population-based cohort study with age and sex stratifications. *Diabetes Care* 2012; 35:1047-1049.
307. Swain JA, Darley-Usmar V, Gutteridge JM. Peroxynitrite releases copper from caeruloplasmin: implications for atherosclerosis. *FEBS Lett* 1994; 342:49-52.
308. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol* 2007; 208:1-25.
309. Teismann P, Tieu K, Choi DK, Wu DC, Naini A, Hunot S, Vila M, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:5473-5478.

310. Thompson K, Menzies S, Muckenthaler M, Torti FM, Wood T, Torti SV, Hentze MW, Beard J, Connor J. Mouse brains deficient in H-ferritin have normal iron concentration but a protein profile of iron deficiency and increased evidence of oxidative stress. *J Neurosci Res* 2003; 71:46-63.
311. Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G, Fincati E, Smania N, Moretto G, Fiaschi A, Le Pera D, Valeriani M. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials. *Pain* 2008; 136:117-124.
312. Torsdottir G, Kristinsson J, Sveinbjornsdottir S, Snaedal J, Johannesson T. Copper, ceruloplasmin, superoxide dismutase and iron parameters in Parkinson's disease. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85:239-243.
313. Uitti RJ, Rajput AH, Rozdilsky B, Bickis M, Wollin T, Yuen WK. Regional metal concentrations in Parkinson's disease, other chronic neurological diseases, and control brains. *Can J Neurol Sci* 1989; 16:310-314.
314. Uitti RJ, Shinotoh H, Hayward M, Schulzer M, Mak E, Calne DB. "Familial Parkinson's disease"--a case-control study of families. *Can J Neurol Sci* 1997; 24:127-132.
315. Ulvestad E, Williams K, Matre R, Nyland H, Olivier A, Antel J. Fc receptors for IgG on cultured human microglia mediate cytotoxicity and phagocytosis of antibody-coated targets. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:27-36.
316. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 1991; 36:343-362.
317. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304:1158-1160.
318. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, Berg D. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:1087-1092.
319. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47 Suppl 2:S78-87.
320. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:2239-2244.
321. Vidal R, Ghetti B, Takao M, Brefel-Courbon C, Uro-Coste E, Glazier BS, Siani V, Benson MD, Calvas P, Miravalle L, Rascol O, Delisle MB. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:363-380.
322. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91:1351-1357.

323. Volanakis JE, Wirtz KW. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 1979; 281:155-157.
324. Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: no. *J Neural Transm (Vienna)* 2011; 118:607-612.
325. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007a; 33:15-25.
326. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Overactive bladder in Parkinson's disease: alteration of brainstem raphe detected by transcranial sonography. *Eur J Neurol* 2006a; 13:1291-1297.
327. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007b; 22:48-54.
328. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006b; 253:448-454.
329. Walter U, Hoeppe J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007c; 130:1799-1807.
330. Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage* 2008; 40:551-558.
331. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19:1445-1449.
332. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60:74-77.
333. Walter U, Skoloudik D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289:123-127.
334. Walter U, Skowronska M, Litwin T, Szpak GM, Jablonka-Salach K, Skoloudik D, Bulska E, Czlonkowska A. Lenticular nucleus hyperechogenicity in Wilson's disease reflects local copper, but not iron accumulation. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121:1273-1279.
335. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extraparallel cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109:191-196.
336. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007; 166:561-567.
337. WHO: *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, 2000.

338. WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363:157-163.
339. WHO. 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Organization WH, editor. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
340. WHO. 2011a. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. In *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
341. WHO. 2011b. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Organization. WH, editor. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
342. Wickremaratchi MM, Ben-Shlomo Y, Morris HR. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009; 16:450-456.
343. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
344. Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138:69-75.
345. Willmore LJ, Ballinger WE, Jr., Boggs W, Sybert GW, Rubin JJ. Dendritic alterations in rat isocortex within an iron-induced chronic epileptic focus. *Neurosurgery* 1980; 7:142-146.
346. Wypijewska A, Galazka-Friedman J, Bauminger ER, Wszolek ZK, Schweitzer KJ, Dickson DW, Jaklewicz A, Elbaum D, Friedman A. Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:329-333.
347. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. *Neuron* 2002; 35:419-432.
348. Xiao W, Shameli A, Harding CV, Meyerson HJ, Maitta RW. Late stages of hematopoiesis and B cell lymphopoiesis are regulated by alpha-synuclein, a key player in Parkinson's disease. *Immunobiology* 2014; 219:836-844.
349. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Diabetes and risk of Parkinson's disease. *Diabetes Care* 2011; 34:910-915.
350. Yahr MD, Duvoisin RC, Shear MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21:343-354.
351. Yamada T, Akiyama H, McGeer PL. Complement-activated oligodendroglia: a new pathogenic entity identified by immunostaining with antibodies to human complement proteins C3d and C4d. *Neurosci Lett* 1990; 112:161-166.
352. Yamada T, McGeer PL, McGeer EG. Lewy bodies in Parkinson's disease are recognized by antibodies to complement proteins. *Acta Neuropathol* 1992; 84:100-104.

353. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2000; 887:80-89.
354. Yasugi H, Mizumoto R, Sakurai H, Honjo I. Changes in carbohydrate metabolism and endocrine function of remnant pancreas after major pancreatic resection. *Am J Surg* 1976; 132:577-580.
355. Yeh ET. A new perspective on the biology of C-reactive protein. *Circ Res* 2005; 97:609-611.
356. Yoshida T, Tanaka M, Sotomatsu A, Hirai S. Activated microglia cause superoxide-mediated release of iron from ferritin. *Neurosci Lett* 1995; 190:21-24.
357. Yoshino H, Nakagawa-Hattori Y, Kondo T, Mizuno Y. Mitochondrial complex I and II activities of lymphocytes and platelets in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992; 4:27-34.
358. Youdim MB. Iron in the brain: implications for Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Mt Sinai J Med* 1988; 55:97-101.
359. Youdim MB, Ben-Shachar D, Eshel G, Finberg JP, Riederer P. The neurotoxicity of iron and nitric oxide. Relevance to the etiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60:259-266.
360. Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P. Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration? *Acta Neurol Scand Suppl* 1989; 126:47-54.
361. Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P. Iron in brain function and dysfunction with emphasis on Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1991; 31 Suppl 1:34-40.
362. Youdim MB, Stephenson G, Ben Shachar D. Ironing iron out in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases with iron chelators: a lesson from 6-hydroxydopamine and iron chelators, desferal and VK-28. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1012:306-325.
363. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; 20:1278-1285.
364. Zecca L, Fariello R, Riederer P, Sulzer D, Gatti A, Tampellini D. The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2002; 510:216-220.
365. Zhang W, Wang T, Pei Z, Miller DS, Wu X, Block ML, Wilson B, Zhang W, Zhou Y, Hong JS, Zhang J. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005; 19:533-542.
366. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12:195-208.

367. Zoccarato F, Toscano P, Alexandre A. Dopamine-derived dopaminochrome promotes H₂O₂ release at mitochondrial complex I: stimulation by rotenone, control by Ca²⁺, and relevance to Parkinson disease. *J Biol Chem* 2005; 280:15587-15594.
368. Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in north-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:77-82.

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

7.1 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Diagnosekriterien für ein Parkinson-Syndrom (mod. nach Diener et al. 2008 und Hughes et al. 1992a, b)	12
Tabelle 2: Hinweise auf das Vorliegen eines symptomatischen Parkinson-Syndroms (mod. nach Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992a, b)	13
Tabelle 3: Hinweise auf das Vorliegen einer atypischen Parkinson-Syndroms (mod. nach Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992a, b)	13
Tabelle 4: Hinweise auf das Vorliegen eines familiären Parkinson-Syndroms (mod. nach Diener et al. 2008, Hughes et al. 1992a, b)	14
Tabelle 5: Supportive Kriterien für ein IPS (≥ 3 Kriterien für eine klinisch sichere Diagnosestellung; mod. nach Diener et al. 2008)	14
Tabelle 6: Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr (mod. nach Gerlach et al. 2007a und Hoehn und Yahr 1967)	16
Tabelle 7: Parameter, die möglicherweise zur erhöhten Vulnerabilität der SN und neuronalen Degeneration beim IPS beitragen (modifiziert nach Gerlach et al. 1994)	25
Tabelle 8: Definition des Body-Mass-Index (nach <i>World Health Organization</i> 2000)	70
Tabelle 9: Referenzbereiche für Blutbildparameter und Färbeindizes	71
Tabelle 10: Referenzbereiche für Vitamin B12 und Folsäure im Serum	72
Tabelle 11: Referenzbereiche für Eisen und eisen-assoziierte Parameter im Serum	73

Tabelle 12: Testverfahren und Referenzbereiche für Stoffwechselfparameter im Blut	74
Tabelle 13: Referenzwerte für normale und pathologische Befunde bei der TCS in Mittelhirnebene, ermittelt für das Ultraschallsystem Sonoline Elegra der Firma Siemens (mod. nach Walter et al. 2007a)	78
Tabelle 14: Charakteristika des Patientenkollektivs	82
Tabelle 15: Statistische Analyse der Parameter des Eisenstoffwechsels: Deskriptive Statistiken und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität	85
Tabelle 16: Statistische Analyse der Parameter des Kupfer-Stoffwechsels: Deskriptive Statistiken, Gruppen-Vergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität	87
Tabelle 17: Statistische Analyse der Inflammatorischen Parameter: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität	89
Tabelle 18: Statistische Analysen zum Verhalten inflammatorischer Parameter in den Gruppen mit und ohne NSAR-Einnahme: Deskriptive Statistiken und Gruppenvergleiche	91
Tabelle 19: Statistische Analysen von Blutbildparametern und Erythrozyten-Färbeindizes: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität	92
Tabelle 20: Statistische Analyse der anämie-assoziierten Stoffwechselfparameter: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität	91
Tabelle 21: Laborwerte und deren Assoziation zum Parameter Anämie: Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zum Hämoglobin-Wert	96
Tabelle 22: Statistische Analyse der Parameter der Glykämie-lage und des	99

BMI: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität

Tabelle 23: Statistische Analyse der Parameter Harnsäure und Harnstoff: Deskriptive Statistiken, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen zur SN-Echogenität 101

Tabelle 24: Statistische Analyse der Parameter Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer: Deskriptive Statistik, Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen mit der SN-Echogenität 103

7.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Fenton-Reaktion im Körper (mod. nach Schenck und Zimmerman 2004 und Fenton 1894)	23
Abbildung 2: Berechnung der Transferrin-Sättigung (mod. nach Petrides 2007b)	27
Abbildung 3: Mikrogliale Aktivierung und Interaktion zwischen Mikroglia und dopaminergen Neuronen zur Unterhaltung eines neurodegenerativen Prozesses (mod. nach Tansey et al. 2007)	39
Abbildung 4: Standardisierte Schnittbildebene in der TCS: a) Mittelhirn- und Kleinhirnebene, b) Thalamusebene, c) Seitenventrikelebene (modifiziert nach Kaps et al. 2016 und Walter et al. 2007a)	76
Abbildung 5: Hirnsonografisches Schnittbild in der Mittelhirnebene, die SN wird durch einen Pfeil markiert; a) normal echogene SN, b) hyperechogene SN (Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Uwe Walter)	78
Abbildung 6: Korrelation des Serum-Eisen-Spiegels zur echogenen Fläche der SN	84
Abbildung 7: Korrelation des Serum-Kupfer-Spiegels zur echogenen Fläche der SN	86
Abbildung 8: Korrelation des Serum-CRP-Spiegels zur echogenen Fläche der SN	88

8 Anhang

Thesen

1. Als eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des Menschen und durch dessen hohe Inzidenz im Alter ist das idiopathische Parkinson-Syndrom von großem Interesse in der Medizin. Ursächlich für dessen Entwicklung ist ein fortschreitender Verlust dopaminerger Neurone im Kerngebiet der Substantia nigra des Mittelhirns.
2. Als pathogenetische Mechanismen des nigralen Zelltodes werden verschiedene Vorgänge diskutiert, darunter die nigrale Akkumulation und Toxizität von Speichermetallen wie Eisen, neuroinflammatorische Prozesse mit mikroglialer Aktivierung, oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion. Die genaue Ursache des neuronalen Zellunterganges bleibt jedoch bis dato ungeklärt.
3. Da eine klinische Manifestation der Erkrankung erst ab einem Verlust von etwa 60-70% der Neurone erfolgt, besteht eine große Nachfrage nach Verfahren, die die Erkrankung bereits in präklinischen Stadien erfassen können. So könnten neuroprotektive Therapiemaßnahmen etabliert werden, die den klinischen Beginn und Progress der Erkrankung verzögern.
4. Die transkranielle Hirnparenchymsonografie stellt ein nicht-invasives und leicht zugängliches bildgebendes Verfahren dar, mit dem bereits in der präklinischen Phase ein für das IPS charakteristischer sonografischer Befund erhoben werden kann: eine Hyperechogenität der Substantia nigra. Diese ist bei über 90% der Parkinson-Patienten nachweisbar. In der Literatur wird dieser Befund sowohl mit einer Ansammlung von Eisen in diesem Kerngebiet als auch mit mikroglialer Aktivierung als Zeichen einer lokalen Entzündungsreaktion assoziiert.
5. In dieser retrospektiven Datenanalyse von 193 Patienten mit IPS aus dem Patientengut der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen klinischen und

laborchemischen Parametern und dem hirsonografischen Befund der SN-Hyperechogenität nachweisen lässt.

6. In unserer Studie fanden wir eine negative Korrelation des echogenen SN-Areals zum Serum-CRP-Spiegel ($r = -0,26$, $p = 0,003$). Dies unterstützt die Vermutung, dass mikrogliale Aktivierung, sofern diese mit einem Anstieg peripherer inflammatorischer Biomarker einhergeht, keine relevante Ursache der SN-Hyperechogenität darstellt.
7. Bei den untersuchten Patienten fand sich eine negative Korrelation des Serum-Eisen-Spiegels zur echogenen Fläche der Substantia nigra ($r = -0,36$, $p = 0,049$). Diejenigen Probanden mit erstgradigen Verwandten, welche an einem IPS litten, wiesen niedrigere Eisen-Spiegel im Serum als die übrigen untersuchten Probanden auf ($p = 0,014$). Diese Funde unterstützen die Hypothese einer möglichen hereditären Eisendistributionsstörung als Ursache des idiopathischen Parkinson-Syndroms.
8. Es fanden sich außerdem eine inverse Korrelation zwischen der Größe des echogenen Areals der SN und dem Alter bei Erkrankungsbeginn ($p = 0,02$) sowie eine positive Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der echogenen SN-Fläche ($p = 0,009$). Hierin finden sich, da das SN-Areal im Krankheitsverlauf konstant bleibt, möglicherweise Hinweise auf mildere Krankheitsverläufe bei Parkinson-Patienten mit einer deutlichen Hyperechogenität der Substantia nigra im Vergleich zu Patienten mit moderater SN-Hyperechogenität bzw. normaler SN-Echogenität.
9. Wie bereits in der Literatur beschrieben, war auch in unserer Untersuchung eine Häufung größerer echogener Areale beim männlichen Geschlecht zu konstatieren ($p = 0,029$).

10. Zwischen den untersuchten Blutbildparametern, Stoffwechselfparametern (insbesondere Parametern der Glykämie) sowie Parametern der motorischen und kognitiven Krankheitsschwere und dem echogenen Areal der SN fanden sich keine signifikanten Korrelationen.
11. Die Funde suggerieren eine mögliche diskriminierende Bedeutung der deutlichen SN-HE ($\geq 0,25 \text{ cm}^2$) als Marker einer Subgruppe von Patienten, bei denen eine Eisendistributionsstörung eine pathogenetische Rolle in der Entwicklung des IPS spielen könnte. Perspektivisch könnte dies einen Einfluss auf therapeutische Überlegungen haben. Weitere Untersuchungen, insbesondere im Vergleich mit einem gesunden Kollektiv erscheinen notwendig, um die Bedeutung einer Eisendistributionsstörung für die Entwicklung und den Verlauf eines IPS zu eruieren.

Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Uwe Walter, stellvertretender Leiter der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock, für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner wissenschaftlichen Begleitung durchführen zu können. Insbesondere sein kritischer fachlicher Rat und sein fortwährendes Engagement waren wertvolle Begleiter auf dem Weg zu der Fertigstellung dieser Dissertation.

Auch der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock möchte ich an dieser Stelle für die Möglichkeit der Nutzung Ihrer Ressourcen zur Durchführung der Arbeit herzlich danken. Mein Dank gilt auch den Patienten, die sich im Dienste der Wissenschaft bereit erklärten, an der vorliegende Studie teilzunehmen.

Ich möchte mich außerdem besonders bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Medizin und letztlich die Durchführung dieser Dissertation finanziell ermöglichten. Ebenso danke ich meinem Bruder und meinen Freunden, bei denen ich immer Rückhalt fand.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Quellen habe ich nicht verwendet und die den benutzten Werken anderer Autoren wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen sind als solche gekennzeichnet. Diese Dissertation hat bislang weder in Teilen noch als Ganzes einem Promotionsverfahren zu Grunde gelegen.

Lebenslauf

Rike Witt

Geburtsdatum: 11. Februar 1987

Geburtsort: Stralsund

Familienstand: ledig

Ärztliche Weiterbildung

Seit 01/2016 *Klinik für Neurologie und Stroke Unit, HELIOS-Klinikum Berlin Buch*

04/2012 - 09/2015 *Klinik für Orthopädie/Unfallchirurgie, HELIOS-Klinikum Berlin Buch*

- Rotation in die *Klinik für Interdisziplinäre Intensivmedizin*
- Rotation in das *Interdisziplinäre Notfallzentrum*

Studium

10/2005 - 12/2011 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)

Praktisches Jahr

08/2010 - 12/2010 *Klinik für Chirurgie, Universitätsmedizin Rostock*

12/2010 - 03/2011 *Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Bern (CH)*

04/2011 - 07/2011 *Notfallzentrum/ Klinik für Angiologie, Universitätsklinik Bern (CH)*

Schulbildung

08/1997 - 07/2005 *Europaschule Gymnasium an der Rostocker Heide, Rövershagen*

Rike Witt

Berlin, den 30.01.2018